



Inhibition et biais attentionnels dans la dépression : caractérisation des mouvements oculaires la dépression de la personne âgée

Nicolas Carvalho

► To cite this version:

Nicolas Carvalho. Inhibition et biais attentionnels dans la dépression : caractérisation des mouvements oculaires la dépression de la personne âgée. Gériatrie et gérontologie. Université de Franche-Comté, 2014. Français. NNT : 2014BESA3009 . tel-01164368

HAL Id: tel-01164368

<https://theses.hal.science/tel-01164368>

Submitted on 16 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ de FRANCHE-COMTE

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Neurosciences

Présentée et soutenue le 10 novembre 2014 par

Nicolas CARVALHO

Né le 7 avril 1986 à Vesoul

Inhibition et biais attentionnels dans la dépression :

**Caractérisation des mouvements oculaires dans la
dépression de la personne âgée**

Membres du jury :

Pr. Pierre Vandel : INSERM CIC-IT 808, EA 481, Université de Franche-Comté	<i>Directeur</i>
Dr. Éric Laurent : EA 3188-UMSR 3124, Université de Franche-Comté	<i>Co-encadrant</i>
Pr. Christophe Arbus : INSERM UMR 825, Université de Toulouse III	<i>Rapporteur</i>
Pr. Frédéric Limosin : Département de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Université Paris Ouest (AP-HP)	<i>Rapporteur</i>

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ de FRANCHE-COMTE

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Neurosciences

Présentée et soutenue le 10 novembre 2014 par

Nicolas CARVALHO

Né le 7 avril 1986 à Vesoul

Inhibition et biais attentionnels dans la dépression :

**Caractérisation des mouvements oculaires dans la
dépression de la personne âgée**

Membres du jury :

Pr. Pierre Vandell : INSERM CIC-IT 808, EA 481, Université de Franche-Comté	<i>Directeur</i>
Dr. Éric Laurent : EA 3188-UMSR 3124, Université de Franche-Comté	<i>Co-encadrant</i>
Pr. Christophe Arbus : INSERM UMR 825, Université de Toulouse III	<i>Rapporteur</i>
Pr. Frédéric Limosin : Département de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Université Paris Ouest (AP-HP)	<i>Rapporteur</i>

A mes parents, merci pour tout ce que vous m'avez appris et donné,

A Marie-Laure, pour ton amour,

A ma sœur jumelle, à mon petit frère,

A mes grands-parents,

A mes beaux-parents,

A mes belles sœurs, mes beaux-frères, ma nièce,

A mes amis.

REMERCIEMENTS

*Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Pierre Vandel**, pour son soutien depuis le début de mon master 1 jusqu'à la fin de cette thèse. Merci pour vos conseils avisés et votre disponibilité. Votre expérience et votre patience m'ont permis de commencer à comprendre l'essence du travail de chercheur dans toutes ses subtilités.*

*Je tiens également à remercier Messieurs les Professeurs **Christophe Arbus** et **Frédéric Limosin** pour avoir bien voulu assumer le rôle de rapporteurs. J'ai apprécié l'amabilité et la disponibilité dont ils ont fait preuve pour lire et commenter ce manuscrit. C'est également un grand honneur pour moi d'avoir leur avis sur mon travail.*

*J'aimerais adresser un remerciement particulier à Monsieur le Docteur **Eric Laurent**, co-encadrant de cette thèse, pour sa patience et sa disponibilité (parfois même jusqu'à 3 heures du matin, je m'en excuse) au cours de ces 5 années. Avoir pu bénéficier de votre expérience dans le domaine de l'oculomotricité, de la rédaction d'articles, et pour l'interprétation des résultats fut un honneur pour moi. Votre esprit critique, de synthèse et la somme de vos connaissances me laisse sans voix. Merci de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.*

*Ce travail n'aurait pu être ce qu'il est sans l'aide que ma apporté **Nicolas Noiret**. Grâce à ces pauses café à discuter des problèmes de matériel, de programmation et de données, à ces heures coincées dans le cagibi qui nous servait de salle d'expérimentation, nous sommes arrivés à maîtriser le domaine pour pouvoir avancer dans nos deux thèses. J'ai fini avant toi, et te remercie pour ton aide et ta gentillesse. Je me tiens à ta disponibilité pour un « petit café » et avancer sur ce projet et te souhaite bon courage pour la fin de ta thèse.*

*Je remercie Madame le Professeur **Isabelle Jalenques** et Monsieur le Professeur **Bernard Bonnin** pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie du comité de suivi de thèse et pour avoir jugé l'avancé de ces travaux aux cours de ces deux années.*

A l'ensemble des équipes médicales et soignantes avec lesquelles j'ai eu l'honneur de travailler, au CHS de Bavilliers (Service du Dr Vuillemin), au CHS des Tilleroyes (Service du Dr Iehl-Robert), au CHRU, et au CMRR. Aux anonymes ou non qui ont accepté de participer à mes expériences, merci.

*A **Gilles Chopard-iño**, l'éminence grise de la recherche. Tu n'as pas réussi à sauver le FC Sochaux, tu as frôlé la reconnaissance internationale sous la houlette d'Herman Buschke, mais tu as réussi à former le petit étudiant que j'étais au domaine de la neuropsychologie et de toutes ces subtilités. A toi, le Gold Standard de nos études,*

le puits de sciences, merci pour ta disponibilité et tes conseils pour cette thèse et mes articles. C'est un grand honneur d'avoir pu travailler avec toi.

*A **Grégory**, collègue de bureau, pour m'avoir ouvert les portes du domaine quelque peu chaotique de l'analyse statistique. Merci pour ces 4 années de déconne (tout en travaillant) qui ont rendu les journées moins longues et difficiles que prévues. A ses soirées sportives ou arrosées autour d'un bomberman (avoue le maintenant, tu t'entraînes en cachette !!).*

*A **Djamila, Guillaume**, et leur fils **Mo**, merci pour votre amitié et votre soutien tout au long de cette thèse. Djamila, j'ai bon espoir qu'un jour tu deviennes une experte en informatique, mais pas sur mon ordi je t'en prie !! Que d'épreuve avons-nous vécues ensemble dans l'espoir de devenir des chercheurs. La « maledizionne de Matlad » pendant notre semaine italienne, mon anglais plus qu'imparfait à Cambridge (ouf, heureusement que tu étais là). Merci pour ta gentillesse, et d'avoir apporté ton regard d'experte sur mes travaux. Plein de bonheur à vous trois et bon courage pour ta thèse bien que je ne me fasse pas de souci pour toi, Geronimo... !*

*A **Matthieu, Caroline** et leur petit ange **Manon**, pour votre amitié précieuse. Matthieu, merci pour tes conseils précieux et ton soutien. Je tiens à te rassurer avant de partir, l'ordinateur est ton ami. Je suis fier d'avoir pu travailler à tes côtés et d'avoir appris des choses dans des domaines obscurs pour moi que tu as pris le temps d'éclaircir. A ces dimanches au CHRU à travailler dans l'urgence et aux apéros qui ont suivi pour décompresser. Je dois également avouer que j'ai toujours été impressionné par ton aisance à l'orale et j'espère en avoir pris de la graine.*

*A **Julie H**, cela fait 5 ans que l'on se connaît et je te remercie pour ton soutien et cette amitié qui s'est forgée au cours de ces années. Merci de ne pas avoir été trop méchante lors de mon bizutage, j'espère avoir fait honneur à tes préceptes de grand manitou des neurosciences. Merci pour cette bonne humeur que tu nous communique tous les jours par ta présence, je crois bien ne jamais t'avoir connu triste ! La prochaine à sauter le pas sera toi, donc bon courage, la thèse c'est comme un accouchement, on oublie la douleur et on ne garde que le reste.*

*A **Chrystelle**, toute timide quand tu t'es retrouvé dans un bureau avec deux garçons, tu t'es bien rattrapée. Merci pour ces petits moments de détente dans le bureau à parler de tous et de rien et à rigoler.*

*A **Géraldine**, toujours bienveillante et avec un mot de réconfort dans les moments de déprime. Merci pour ces cookies que tu venais nous apporter gentiment entre deux consultations. Encore félicitation pour ton poste de stagiaire, tu le méritais amplement.*

*A **Ambra**, merci pour la patience dont tu as fait preuve tous au long de ma formation en Italie. J'espère que je ne t'ai pas trop embêté avec mes questions. Ce fut un honneur de travailler avec toi et de bénéficier de ton expérience au niveau professionnel, mais également au niveau de la cuisine Italienne. A **Yves**, ainsi qu'à toute l'équipe de Dijon et de l'Italie pour m'avoir permis de collaborer à de beaux projets.*

*Merci également à **Audran, Mathilde, Yoan, Solène, Pierre-Édouard, Maud, Sarah, Lucie, Hélène, Monika, Marie, Elizabeth, Jean-Baptiste, Antoine**, étudiants, doctorant, et tous ceux que j'oublie (je m'en excuse) avec qui j'ai partagé quelques conversations, café, repas, et qui ont rendu ce travail si plaisant.*

*A la famille **Chardon**, pour m'avoir si gentiment accueilli dans leur famille.*

*A mes grands-parents, **Americo et Maria** in memoriam, **Robert et Jeannine**, pour leur affection et leur soutien inconditionnelle.*

*A ma sœur **Émilie**, cela fais 28 ans, jour pour jour que l'on se supporte ! De ces premiers jours en couche culotte, en passant par l'usure des pantalons sur les bancs de l'école, à ta rencontre avec **David** et le début de ta vie de couple, que d'aventures ! Merci pour ton soutiens à tous moments et sache que je serais toujours là pour toi. Je suis très fière de devenir tonton d'un petit neveu ou d'une petite nièce et vous félicite de tous mon cœur.*

*A mon petit frère **Jérôme**, je t'ai vu grandir et devenir un beau jeune homme. Il faut dire qu'avec deux frangins et frangine comme tu as et qui t'ont appris tous ce qu'ils savaient (surtout des bêtises) ce fut facile. Encore félicitation pour ton bac, petit scarabée deviendra grand, mais tu resteras toujours mon petit frère adoré (bien que tu me dépasse d'une tête).*

*A **Marie-Laure**, mon amour, cela va faire 10 ans que nous nous sommes rencontrés sur les bancs de la faculté et nous ne sommes plus quitter. Après ta thèse, c'est à mon tour. Cela fait pas mal de stress en peu de temps. Heureusement que nous avons pu faire quelques petits breaks à Paris ou tu à fais de moi l'homme le plus heureux du monde. Merci pour ta patience, tes sourires, ton humour, et pour tout le bonheur et le soutien que tu m'apporte tous les jours. Nous avançons ensemble au fil des années et voyons enfin nos projets aboutir. Merci de toujours croire en moi et en l'avenir. Je te dois tant et plus encore, je t'aime. A **Leeloo**, que nous avons adopté ensemble, s'il te plais, arrête de venir te coucher sur mon clavier quand j'écris ces remerciements.*

Ces dernières lignes iront vers les personnes sans qui je ne serais pas...

Papa, Maman ..., je ne sais pas comment exprimé toute l'affection, le bonheur et la fierté d'être votre fils.

Papa, je sais bien que je suis responsable du grand nombre de cheveux blancs qui sont apparus sur ta tête ces dernières années, j'espère que tu ne m'en veux pas trop. Merci pour tous ce que tu m'a appris et donné et c'est grâce à cela que j'en suis arrivé là aujourd'hui.

Merci maman pour ta présence, ta douceur, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir sans cesse encouragée sur cette voie qui aboutit à ce jour. Merci d'avoir relu se travail avec patience et d'avoir supporter mes bêtises tout au long de ces années.

Merci, papa et maman, de m'avoir transmis toutes ces valeurs qui donnent de la richesse à l'existence. Ce travail vous est dédié, avec tout mon amour.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Titre : Inhibition et biais attentionnels dans la dépression : caractérisation des mouvements oculaires dans la dépression de la personne âgée.

Les spécificités de la dépression chez la personne âgée, tant sur le plan cognitif qu'émotionnel, peuvent rendre difficile son diagnostic. La dépression du sujet jeune se caractérise notamment par la présence d'un biais dirigé vers les informations négatives. Aucune étude n'a encore évalué les biais attentionnels chez le sujet âgé déprimé bien que le vieillissement modifie le traitement de l'information à valence émotionnelle. L'objectif de cette thèse était d'identifier les caractéristiques du traitement de l'information émotionnelle chez les sujets dépressifs âgés par l'étude des performances des systèmes saccadiques et des stratégies d'explorations visuelles en ayant recours aux techniques d'eye-tracking. Les résultats montrent chez ces patients une augmentation du temps de réaction aux tâches de prosaccades et d'antisaccades ainsi que du taux d'erreur comparativement aux sujets contrôles. Par ailleurs, l'augmentation du taux d'erreur et du coût temporel (différence entre le temps de réaction d'antisaccades et le temps de réaction des prosaccades) suggère que ces processus ne sont pas uniquement liés à un ralentissement global, mais qu'ils pourraient être aussi expliqués par une altération spécifique des mécanismes d'inhibition. Cette altération est corrélée à la sévérité de l'épisode dépressif. L'analyse des performances oculomotrices lors de la présentation de paires d'images à connotation émotionnelle a mis en évidence un biais de positivité chez les sujets dépressifs âgés en comparaison à un groupe contrôle. L'utilisation des techniques d'eye-tracking a donc permis de préciser la nature des interactions entre le vieillissement et la dépression au niveau neurophysiologique et émotionnel. Les anomalies oculomotrices objectivées par ces tâches pourraient constituer des marqueurs de la dépression du sujet âgé. Les limites méthodologiques liées à l'utilisation de ces techniques ainsi que les applications cliniques potentielles comme par exemple l'aide au diagnostic différentiel entre la dépression et la maladie d'Alzheimer, entre le trouble unipolaire et bipolaire et comme facteur d'évaluation de la réponse aux traitements sont discutées.

Mots clés : Dépression de la personne âgée, inhibition, biais émotionnels, mouvements oculaires, *eye-tracking*.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Title: Inhibition and attentional bias in depression: characterization of eye movement in the elderly depression.

The specificities of depression in the elderly, on both the cognition and emotional level, may render its diagnosis difficult. Depression in young patients is characterized by the presence of bias directed toward negative information. No study has assessed the attentional bias in the elderly depressed although aging changes the emotional information processing. The aim of this thesis was to identify the characteristics of the emotional information processing in depressed elderly subjects by studying the performance of saccadic systems and visual explorations strategies through the use of eye-tracking techniques. Our results showed that depressed patients had a higher reaction time in prosaccade and antisaccade tasks as well as higher error rates than controls. Moreover, the higher time cost of inhibition (i.e. antisaccade reaction time minus prosaccade reaction time) suggests that these processes may imply a specific impairment of inhibition processes. This alteration was found to be linked to depression severity. The analysis of oculomotor performance on the presentation of emotional picture pairs has highlighted a positivity bias in elderly depressed patients compared to healthy controls. The use of eye-tracking technologies has been found to be useful to specify the link between ageing and depression on neurophysiological and emotional levels. In this thesis, we also discuss the methodological limits related to the use of these techniques as well as the potential clinical applications in the differential diagnosis between depression and Alzheimer's disease, or between unipolar and bipolar depression, as well as in the prediction of treatment response.

Keywords: Elderly depression, inhibition, emotional bias, eye movements, eye-tracking.

ABRÉVIATIONS

AAS :	Aire attentionnelle du lobule pariétal supérieur
AMS :	Aire motrice supplémentaire
AS :	Antisaccade
ATD :	Antidépresseur
BD :	<i>Bipolar disorder</i> (Trouble bipolaire)
CCA :	Cortex cingulaire antérieur
CGL :	Corps genouillés latéraux
CMP :	Cortex moteur primaire
cMRF :	<i>Central mesencephalic reticular formation</i> (Formation réticulée centrale mésencéphalique)
COC :	Champ cingulaire oculomoteur
COF :	Champ oculomoteur frontal
COP :	Champ oculomoteur pariétal
COS :	Champ oculomoteur supplémentaire
CP :	Cortex pariétal
CPFDL :	Cortex préfrontal dorsolatéral
CPFVL :	Cortex préfrontal ventrolatéral
CPH :	Cortex parahippocampique
CPP :	Cortex pariétal postérieur
CS :	Colliculus supérieur
DSM-IV :	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition</i> (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition)

ECT :	Électroconvulsivothérapie
ER :	<i>Error rates</i> (Taux d'erreur)
FH :	Formation hippocampique
HDRS :	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (Échelle de dépression de Hamilton)
Hz :	Hertz
IR :	Infrarouge
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
LIP :	<i>Lateral intraparietal cortex</i> (Aire latérale intrapariétale)
MA :	Maladie d'Alzheimer
MADRS :	<i>Montgomery Åsberg Depression Rating Scale</i> (Échelle de dépression de Montgomery-Åsberg)
MCST :	<i>Modified Card Sorting Test</i> (Test de classement de cartes modifiées de Nelson)
MDD :	<i>Major depressive disorder</i> (Trouble dépressif majeur)
MGS :	<i>Memory guided saccade</i> (Saccade mémorielle guidée)
MO :	Mouvement oculaire
MP :	Maladie de Parkinson
NRG :	Noyau réticulé gigantocellulaire
PPRF :	<i>Paramedian pontine reticular formation</i> (Formation réticulée pontique paramédiane)
PS :	Prosaccade
RC :	Réflexion cornéenne
riMLF :	<i>Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus</i> (Noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médial)
RP :	Réflexion pupillaire
RPM :	Ralentissement psychomoteur

rTMS : *Repetitive transcranial magnetic stimulation* (Stimulation magnétique transcrânienne répétée)

SNps : Substance noire pars reticulata

SPEM : *Smooth pursuit eye movements* (Tâche de poursuite visuelle lente)

TEP : Tomographie par émission de positons

TMT-B: *Trails Making Test* partie B

TR : Temps de réaction

WCST : *Wisconsin card sorting test* (Test de classement de cartes de Wisconsin)

Notes : Les mots en anglais utilisés dans la partie introductive et dans la discussion de ce manuscrit sont indiqués en italique.

TRAVAUX EN RAPPORT AVEC LA THÈSE

Articles

Carvalho N, Noiret N, Vandel P, Monnin J, Chopard G, Laurent E. Saccadic eye movements in depressed elderly patients. *PLoS ONE*, *in press*. (IF : 3.53).

Carvalho N, Noiret N, Vandel P, Monnin J, Chopard G, Monnin J, Bennabi D, Vulliez L, Haffen E, Laurent E. Biases in visual attention to emotional scenes in elderly major depressive disorder: An eye tracking study. *Journal Of Abnormal Psychology*, *soumis*

Carvalho N, Laurent E, Bennabi D, Noiret N, Chopard G, Monnin J, Vulliez L, Nicolier M, Haffen E, Vandel P. Eye movement studies in unipolar and bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *en révision*.

Noiret N, **Carvalho N**, Laurent E, Vulliez L, Bennabi D, Chopard G, Haffen E, Nicolier M, Monnin J, Vandel P. (2014). Visual Scanning Behavior During Processing of Emotional Faces in Older Adults with Depression. *Aging and Mental Health*, 1-10 (IF: 1.68).

Communications scientifiques orales

Carvalho N, Noiret N, Monnin J, Nicolier M, Chopard G, Tio G, Haffen H, Laurent E, Vandel P. Saccadic inhibition in depressed elderly patients. *Conférence internationale sur la santé mentale*. Septembre 2013, Cambridge / Luton (Royaume-Uni)

Carvalho N, Monnin J, Noiret N, Nicolier M, Chopard G, Tio G, Haffen H, Laurent E, Vandel P. Inhibition in elderly depressed patients: An eye tracking study. *Congrès Européen de Psychiatrie*. Avril 2013, Nice (France)

Communications scientifiques affichées

Noiret N, **Carvalho N**, Monnin J, Nicolier M, Chopard G, Tio G, Haffen E, Vandel P, Laurent E. Emotional Face Processing in Depressed Older Adults. 17^{ème} *Conférence Européenne sur les mouvements oculaires*. Aout 2013, Lund (Suède).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE I : CADRE THÉORIQUE	3
I. La dépression du sujet âgé.....	5
1 Épidémiologie.....	5
1.1 Généralités	5
1.2 Classification et diagnostics	6
1.3 Les conséquences sanitaires et sociales.....	8
2 Caractéristiques de la dépression de la personne âgée.....	9
2.1 Facteurs de risque.....	9
2.2 Particularités cliniques de la dépression du sujet âgé.....	11
2.3 Comorbidités	15
3 Modifications cognitives dans la dépression de la personne âgée.....	15
3.1 Les domaines cognitifs affectés dans la dépression	17
3.2 Structures corticales associées aux troubles cognitifs	20
3.3 Facteurs influençant les troubles cognitifs	22
4 Émotion et cognition.....	25
4.1 Qu'est-ce qu'une émotion ?.....	25
4.2 Les théories des émotions.....	26
4.3 Biais attentionnels et vieillissement	27
4.4 Les structures corticales associées aux émotions.....	30
4.5 Les biais attentionnels et la dépression	33
II. L'étude des mouvements oculaires	41
1 Le système visuel.....	41
1.1 Anatomie de l'œil.....	41

1.2	La rétine	42
1.3	Les voies et centres visuels	45
III. Corrélats neuronaux des mouvements oculaires		49
1	Structures corticales	50
1.1	Champ oculomoteur frontal	50
1.2	Champ oculomoteur supplémentaire	50
1.3	Champ oculomoteur pariétal et cortex pariétal	51
1.4	Cortex préfrontal dorsolatéral	52
2	Structures sous-corticales	53
2.1	Noyau réticulé gigantocellulaire	53
2.2	Formation réticulée centrale mésencéphalique	53
2.3	Formation réticulée pontique paramédiane et noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médial	53
2.4	Colliculus supérieur	54
2.5	Cervelet	54
2.6	Récapitulatif des aires et circuits corticaux de la motricité oculaire	54
IV. Les techniques d'enregistrement des mouvements oculaires		57
1	Procédé mécanique	57
2	Le photochronographe	58
3	Procédures avec lentille	59
4	Électro-oculographie	60
5	Procédé lumineux	61
6	L'eye-tracker moderne	61
6.1	Les principes de base	61
6.2	La fréquence d'échantillonnage	62
6.3	L' <i>accuracy</i> et la précision	63

6.4	Le temps de réaction de l'eye-tracker.....	64
6.5	Différents types d'eye-tracker.....	64
V. Comment mesurer les mouvements oculaires ?		67
1	Les mouvements oculaires principaux	67
1.1	Le système saccadique.....	67
1.2	La poursuite visuelle	71
1.3	Les mouvements de vergence	71
2	Les différents types de tâches évaluant les mouvements oculaires	72
2.1	Les tâches de prosaccades, de saccades visuelles guidées et de refixation.....	72
2.2	La tâche d'antisaccades.....	73
2.3	Les tâches de saccades prédictives, <i>oddball task</i> et de <i>self-paced saccade task</i>	73
2.4	Tâche de saccades guidées par la mémoire	74
2.5	La tâche de poursuite visuelle lente et les tâches <i>fovéofugale</i> et <i>fovéopetale</i>	74
2.6	La tâche de <i>no saccade</i>	75
2.7	Les tâches d'exploration visuelle libre et de recherche visuelle.....	75
VI. Mouvements oculaires dans la dépression et le trouble bipolaire		77
1	La dépression	78
1.1	La tâche de prosaccades	78
1.2	La tâche d'antisaccades.....	78
1.3	Les saccades prédictives	79
1.4	Les tâches de poursuites visuelles	79
1.5	Les tâches de saccades mémorisées.....	79
1.6	Les biais attentionnels dans les tâches d'explorations visuelles.....	81
2	Trouble bipolaire.....	82
2.1	La tâche de prosaccades	82
2.2	La tâche d'antisaccades.....	82

2.3	Les saccades prédictives	83
2.4	Les tâches de poursuites visuelles	83
2.5	Les biais attentionnels dans les tâches d'explorations visuelles.....	84
3	Effet du vieillissement	86
PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES		89
I. Présentation et problématique.....		91
II. ARTICLE 1: Eye movement in unipolar and bipolar depression: a systematic review		93
III. ARTICLE 2: Saccadic eye movements in depressed elderly patients		133
IV. ARTICLE 3: Biases in visual attention to emotional scenes in elderly major depressive disorder: an eye tracking study		143
PARTIE III : DISCUSSION GÉNÉRALE.....		173
CONCLUSION.....		193
RÉFÉRENCES		195
ANNEXES		233
1	Annexe 1 : Tableau récapitulatif de l'effet des médicaments sur les mouvements oculaires	233
2	Annexe 2 : Médicaments recensés chez les sujets dépressifs âgés	235

INTRODUCTION

La dépression du sujet âgé constitue un enjeu majeur de santé publique de par sa prévalence et ses conséquences sur le plan physique, psychique et social. En effet, cette pathologie augmente le risque de mortalité par suicide (Charney et al., 2003) mais aussi de déclin fonctionnel. Elle provoquerait également la (sur)consommation médicamenteuse entraînant un coup budgétaire important (Lancet, 2012).

La dépression de la personne âgée est fréquemment associée à de nombreuses comorbidités somatiques (Manetti et al., 2013) rendant le diagnostic complexe (Gallo & Coyne, 2000). L'utilisation de techniques nouvelles dans ce contexte telles que *l'eye-tracking*, pourrait permettre de mettre en évidence de nouveaux marqueurs oculomoteurs et avoir un intérêt dans l'identification des troubles dépressifs chez la personne âgée. Cette technique pourrait également permettre de préciser les modifications des caractéristiques neurophysiologiques et émotionnelles de la dépression lorsqu'elle est associée au vieillissement.

Notre travail de thèse se déclinera en trois parties.

La première partie est consacrée au contexte théorique de ce travail en rappelant d'abord les spécificités cliniques de la dépression du sujet âgé et comment les performances cognitives et le traitement de l'information émotionnelle pourraient être influencés par le lien entre le vieillissement et la dépression. Nous avons ensuite décrit les caractéristiques neuro-anatomiques du système oculomoteur, les spécificités techniques des *eye-tracker*, les différentes tâches existantes ainsi que leurs utilités, puis nous avons synthétisé les caractéristiques oculomotrices recensées dans la littérature concernant les sujets dépressifs adultes jeunes.

Dans la seconde partie, nous présentons les travaux que nous avons réalisés concernant l'évaluation des performances oculomotrices dans la dépression de la personne âgée en lien avec la cognition et les émotions. Les résultats obtenus sont présentés sous la forme de trois articles.

Nous discutons finalement dans la troisième partie des résultats de ces études ainsi que des problèmes méthodologiques rencontrés. Nous proposons également des applications de ces travaux et de leur utilisation en pratique clinique.

PARTIE I : CADRE THÉORIQUE

I. La dépression du sujet âgé

1 ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1 GENERALITES

Les symptômes dépressifs de même que la dépression sont fréquents chez la personne âgée. L'estimation de la prévalence de ce trouble est variable et dépend notamment des critères diagnostiques appliqués, de l'âge des sujets, des sites de recrutement et des cliniciens, (80% des diagnostics sont effectués par le médecin généraliste) (Beekman, Copeland, & Prince, 1999; Luijendijk et al., 2008; Mulsant & Ganguli, 1999).

La dépression du sujet âgé présente des caractéristiques atypiques et peut s'exprimer dans un contexte de comorbidités importantes (Manetti et al., 2013). Cette dépression est largement banalisée dans la vie quotidienne du fait de l'association et de la confusion avec le sentiment de tristesse lié au vieillissement (Lleshi & Bizzozzero, 2009). Cette confusion permet d'expliquer que la dépression soit sous-diagnostiquée car seuls 15 à 50% des patients déprimés seraient détectés (Garrard et al., 1998; Pouget, Yersin, Wietlisbach, Bumand, & Bula, 2000).

L'épidémiologie de la dépression du sujet âgé a fait l'objet de plusieurs études (Lambooy, Leon, & Guilbert, 2007; Lepine et al., 2005; Wittchen & Jacobi, 2005). L'incidence de la dépression chez le sujet âgé est de 6.8/100 personnes/an et est plus élevé chez la femme (Buchtemann, Lupp, Bramesfeld, & Riedel-Heller, 2012). La prévalence de la dépression chez les personnes âgées en population générale est estimée entre 1 et 5% pour un épisode dépressif majeur selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{èmes} éditions (DSM-IV). Cette prévalence oscille entre 8 et 16% chez les personnes de plus de 65 ans et entre 12 et 15% chez les plus de 85 ans (Helmer, Montagnier, & Peres, 2004). Le taux de prévalence peut atteindre 13 à 40% chez des patients en ambulatoire, 15 à 43% chez des patients hospitalisés et 42 à 51% chez des patients en institution. Selon certains auteurs, ce taux de prévalence qui est différent selon les enquêtes en population générale, serait dû aux différents critères de diagnostics et aux divers instruments de mesure utilisés entraînant un "*mythe du vrai taux de prévalence*" (Jorm, 2006). En d'autres termes, le taux

de prévalence qui fait la norme dans les différentes études n'est pas totalement exact du fait de l'absence de prise en compte de certains facteurs.

1.2 CLASSIFICATION ET DIAGNOSTICS

Il existe à l'heure actuelle deux classifications des troubles mentaux reconnues par une majorité d'experts internationaux. Elles reposent sur une approche catégorielle du trouble mais avec quelques nuances au niveau des diagnostics définitifs :

- Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^e édition (connu sous le nom de "DSM-V") datant de mai 2013 (APA, 2013) est édité par l'Association Américaine de Psychiatrie.
- La Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e révision (connue sous le nom "CIM-10") (Pull, 1994) éditée par l'Organisation mondiale de la Santé.

La table correspondant au critère de dépression majeure du DSM-V est détaillée en figure 27. Au moins cinq symptômes spécifiques de cette table doivent être présents pour établir le diagnostic. Il faut obligatoirement que l'un des symptômes "**humeur dépressive**" ou "**perte d'intérêt ou de plaisir**" soit présent. Enfin, il faut également que ces symptômes aient une durée minimale de 2 semaines.

La classification CIM-10 diffère du DSM-V parce que seulement 4 symptômes sont nécessaires pour poser le diagnostic d'épisode dépressif. Il existe deux rangs de symptômes regroupés en un plus ou moins grand nombre en fonction de la sévérité de la pathologie (figure 28). Les symptômes doivent persister pendant au moins deux semaines (devant une symptomatologie sévère ou un risque suicidaire le délai de deux semaines n'est pas retenu).

L'ensemble de ces signes cliniques rencontrés dans la dépression du sujet adulte peut se rencontrer dans la clinique de la dépression du sujet âgé. Il n'existe pas dans le DSM-V et dans la CIM-10 de chapitre spécifique concernant la dépression du sujet âgé. Cependant, chez la personne âgée, il existe des caractéristiques et des spécificités particulières qui peuvent rendre le diagnostic de la dépression difficile. Ces particularités ont un impact important sur le pronostic et le devenir des personnes âgées.

- A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
NB. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
 3. Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à un autre trouble psychotique.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Note: La réponse normale et attendue en réponse à un événement impliquant une perte significative (ex : deuil, ruine financière, désastre naturel), incluant un sentiment de tristesse, de la rumination, de l'insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, peuvent ressembler à un épisode dépressif. La présence de symptômes tels que sentiment de dévalorisation, des idées suicidaires (autre que vouloir rejoindre un être aimé), un ralentissement psychomoteur, et une altération sévère du fonctionnement général suggèrent la présence d'un épisode dépressif majeur en plus de la réponse normale à une perte significative.

Figure 1: Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-V

F32: Episode dépressif	
–	Léger: deux critères sous A) et deux critères sous B)
–	Moyen: deux critères sous A) et trois critères sous B)
–	Sévère: tous les critères sous A) et C) et quatre critères sous B
A)	1. humeur dépressive
	2. diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
	3. augmentation de la fatigabilité
B)	4. diminution de la concentration et de l'attention
	5. manque de confiance en soi
	6. sentiment de culpabilité ou dévalorisation
	7. attitude pessimiste face à l'avenir
	8. idées ou actes suicidaires (auto agressifs)
	9. perturbation du sommeil
	10. diminution de l'appétit
C)	11. ralentissement psychomoteur ou agitation

Figure 2: Critères diagnostiques d'un trouble dépressif selon la CIM-10

1.3 LES CONSEQUENCES SANITAIRES ET SOCIALES

Les plaintes thymiques et affectives peuvent être à l'origine d'une souffrance mais peuvent également impacter le fonctionnement quotidien du sujet. La dépression augmente le risque de mortalité chez le sujet âgé (R. Schulz, Drayer, & Rollman, 2002). Le risque de mortalité par suicide est le principal facteur de risque évolutif de la dépression du sujet âgé. Lorsque l'on analyse le taux de suicide chez les personnes de plus de 65 ans souffrant de dépression, nous observons que le taux de suicide pour 100 000 est quatre fois supérieur à celui de l'adulte jeune (figure 31) (DRESS, 2001, 2011). Près de 3000 personnes de plus de 65 ans se suicident tous les ans en France ce qui représente près du tiers des suicides selon les derniers chiffres publiés par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc, 2011). Par ailleurs, 90% des tentatives de suicides chez les personnes âgées sont reliées à un état dépressif et il a été montré que 75% des personnes âgées commettant un suicide ont consulté leur médecin généraliste dans le mois qui précédait le décès (Alexopoulos, 1992).

La dépression a également un impact important sur la qualité de vie des personnes âgées. Certaines personnes vont progressivement s'isoler et fuir les contacts sociaux entraînant ainsi une aggravation des symptômes. Nous observons par ailleurs chez les personnes âgées dépressives une grande fréquence de passage à la chronicité et de rechute (Alexopoulos, 2005; Gurland, 1992).

Une autre conséquence importante de la dépression du sujet âgé est le coût économique et financier. La dépression peut entraîner des admissions dans des maisons de retraite, un besoin d'aide professionnelle coûteuse, notamment en milieu hospitalier (Katon, Lin, Russo, & Unutzer, 2003). D'ici 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé prédit que l'impact de la dépression dépassera l'impact des maladies cardiaques et cérébro-vasculaires (OMS, 2002).

Améliorer le diagnostic de la dépression chez la personne âgée revêt donc un enjeu majeur de santé publique. Cependant, l'importance des comorbidités peut entraîner des problèmes de diagnostic. La dépression peut être masquée par d'autres comorbidités et il est important de les connaître afin d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la dépression chez la personne âgée, et par la suite sa prise en charge.

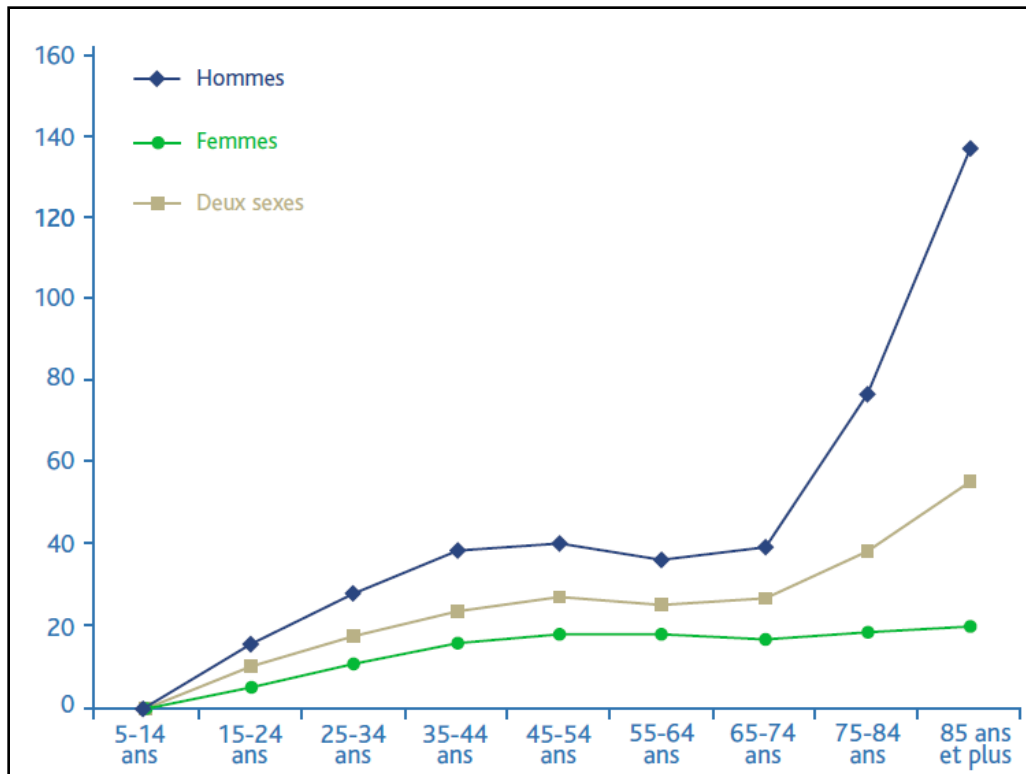


Figure 3: Taux de suicide en France en 1997, exprimé par classe d'âge et par sexe pour 100 000 habitants (Frémont & Belmin, 2003).

2 CARACTERISTIQUES DE LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGE

2.1 FACTEURS DE RISQUE

Il existe de nombreux facteurs de risques (Djernes, 2006; Helmer et al., 2004) chez la personne âgée qui la rendent vulnérable et sont à l'origine de la dépression (D. G. Blazer, 2nd & Hybels, 2005). Ces facteurs sont de différents types:

- Les **facteurs de risques généraux**: les personnes de sexe féminin ont une probabilité 2 fois plus importante que les hommes de développer une dépression (D. G. Blazer, 2003; D. G. Blazer, 2nd & Hybels). Les troubles du sommeil peuvent être un facteur prédictif de

développement de dépression indépendamment du traitement par antidépresseur et de la présence d'autres troubles chroniques (Cho et al., 2008).

- Les **facteurs de risques environnementaux** : le deuil peut fragiliser le sujet âgé et entraîner solitude et isolement qui augmentent le risque de dépression (Turvey, Carney, Arndt, Wallace, & Herzog, 1999). La retraite associée à une diminution des interactions sociales peuvent également entraîner un isolement social. La perte des rôles dans le lien parent – enfant, l'institutionnalisation provoquant une diminution de la liberté et les difficultés économiques sont également des facteurs de risques de développer une dépression chez la personne âgée.
- Les **facteurs somatiques** : il existe une relation complexe et bidirectionnelle entre différentes pathologies organiques et dépression du sujet (tableau 1).
- Les **facteurs internes et biologiques** : les antécédents de dépression, les troubles du métabolisme des neurotransmetteurs particulièrement au niveau des circuits dopaminergiques et cholinergiques, des troubles endocriniens et des facteurs génétiques peuvent être responsables de l'entrée en dépression de la personne âgée.

Tableau 1: Pathologies somatiques pouvant entraîner une dépression chez la personne âgée (Alexopoulos, 2005).

Maladies neurologiques	Accident vasculaire cérébral
	Maladie d'Alzheimer et autres démences
	Maladie de Parkinson
	Hydrocéphalie chronique
Maladies cardiaques	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque
Maladies endocriniennes	Diabète
	Hyperthyroïdie -Hypothyroïdie
	Hyperparathyroïdie
	Hypercorticisme
	Déficit androgénique chez l'homme
Maladies diverses	Cancers
	Douleur chronique

Une méta-analyse menée en 2003 (Cole & Dendukuri, 2003) a étudié les facteurs de risque de dépression chez les sujets âgés. Cette analyse a retenu 20 études menées entre 1967 et 2001 et a retrouvé les 13 principaux facteurs de risque. Cinq facteurs principaux ont montré un impact significatif sur la dépression (Tableau 2)

Tableau 2: Principaux facteurs de risques de développer une dépression chez le sujet âgé d'après la méta-analyse de Cole et al. (2003)

Facteur de risque	Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%	Probabilité odd ratio > 1
Deuil récent	3.3	1.7 ± 4.9	99
Trouble du sommeil	2.6	1.9 ± 3.7	100
Invalidité	2.5	1.6 ± 4.8	100
Antécédents de dépression	2.3	1.1 ± 7.1	97
Sexe féminin	1.4	1.2 ± 1.8	100

2.2 PARTICULARITES CLINIQUES DE LA DEPRESSION DU SUJET AGE

La dépression chez le sujet âgé est plus difficile à reconnaître que chez le sujet adulte. En effet, tous les signes cliniques de la dépression du sujet adulte se rencontrent dans la dépression du sujet âgé. Cependant, les personnes âgées éprouvent des difficultés à exprimer leur mal être, leur douleur morale et leur tristesse rendant le diagnostic plus difficile. Pour mieux distinguer les spécificités cliniques de la dépression du sujet âgé, ces symptômes sont classiquement divisés en 3 catégories: ceux qui sont indépendants de l'âge, ceux qui sont présents chez l'adulte jeune et ceux présents chez le sujet âgé (Frémont, 2004) (Tableau 3).

Tableau 3: Symptômes principaux de la dépression en fonction de l'âge (Loo & Gallarda, 2000).

Symptômes indépendants de l'âge
Désespoir, pessimisme, perte de l'anticipation Troubles de l'humeur, anxiété Mésestime de soi Anhédonie Anorexie, amaigrissement, troubles du sommeil Ralentissement psychomoteur
Symptômes plus souvent présents chez le sujet jeune
Humeur dépressive + + + Culpabilité Expression de la douleur morale Baisse de l'efficacité dans les actes de la vie sociale et professionnelle Baisse de la libido Idéation suicidaire + + +
Symptômes spécifiques à la personne âgée
Instabilité, agressivité, colère, insomnie + + + Somatisations, hypocondrie Démotivation, ennui, sensation douloureuse de vide intérieur Repli sur soi, isolement Angoisse matinale Confusion Dépendance Troubles mnésiques allégués + + + Suicides programmés et réussis + + +

Légende : + + +, très important.

La dépression du sujet âgé peut prendre différents aspects cliniques. Ces différents tableaux cliniques ont conduit à l'indentification de sous-types spécifiques de dépression :

- La **dépression mélancolique** est une urgence psychiatrique qui impose une hospitalisation en urgence surtout vis à vis du risque suicidaire. Elle se caractérise par une symptomatologie sévère congruente à la tristesse de l'humeur, associant perte de contact avec la réalité, prostration, mutisme, et parfois agitation ou anxiété intense (D. G. Blazer, 2003).
- La **dépression délirante** se manifeste par un délire typiquement axé sur des idées d'incurabilité, de perte d'espoir, de ruine ou encore de négation d'organe (Syndrome de Cottard). Cette dépression peut être difficile à diagnostiquer car les symptômes constatés

peuvent se rapprocher des syndromes démentiels avec délire (Gournellis et al., 2001; Meyers, 1992).

- Les **dépressions hostiles** sont caractéristiques du sujet âgé. Elles s'expriment par une anxiété, une agitation hostile et une agressivité souvent dirigées à l'encontre de l'entourage direct (de Carvalho & Guedj, 2003).
- La **dépression avec troubles cognitifs** (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001; Lockwood, Alexopoulos, Kakuma, & Van Gorp, 2000; Paterniti, Verdier-Taillefer, Dufouil, & Alperovitch, 2002). Ces troubles touchent différentes fonctions cognitives. La vitesse de traitement de l'information semble dégradée surtout lors de la réalisation de tâches nécessitant un effort soutenu (Butters et al., 2004). D'autres études ont également montré des altérations de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (Alexopoulos, 2003; Lockwood, Alexopoulos, & van Gorp, 2002). Ce type de dépression est classiquement appelé "pseudo-démence" car les deux pathologies sont intriquées. Les maladies neurodégénératives peuvent se révéler par un syndrome dépressif et inversement, les dépressions peuvent être accompagnées de troubles cognitifs (Amore, Tagariello, Laterza, & Savoia, 2007; Korczyn & Halperin, 2009). L'association entre la dépression et les troubles cognitifs a un effet additionnel négatif sur la santé physique, le statut fonctionnel et la mortalité.
- La **dépression masquée** se caractérise surtout par des symptômes physiques et de nombreuses plaintes somatiques. La souffrance psychique est mise en retrait et n'est pas exprimée par le patient. Un déni des sentiments de dépression et une absence de tristesse peuvent également être constatés.
- Nous distinguons classiquement deux types de **dépression en fonction de l'âge de début du trouble**. Les dépressions à début tardif ou *late-life depression* se caractérisent par un début après 60 ans chez des patients sans antécédent d'épisodes dépressifs. Ce sont les dépressions les plus classiquement rencontrées chez les personnes âgées (Brodaty et al., 2001; Buchtemann et al., 2012).
- Le terme de **dépression vasculaire** a été formulé pour la première fois en 1997 par Alexopoulos (Alexopoulos et al., 1997). D'après cette étude, les maladies cérébro-vasculaires peuvent prédisposer, précipiter ou perpétuer un syndrome dépressif chez la personne âgée. Certains symptômes tels que des troubles cognitifs et neurologiques, de l'apathie et un fort ralentissement psychomoteur peuvent la caractériser (Alexopoulos, 2006; Sneed & Culang-

Reinlieb, 2011). Les études en imagerie ont mis en évidence des anomalies de substances blanches au niveau frontal et des ganglions de la base (Baldwin, 2005; Krishnan et al., 2004).

- La **dépression réactionnelle** est une forme de dépression causée par un événement marquant. Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont le deuil et l'échec professionnel ou amoureux. Elle entraîne une symptomatologie dépressive qui se caractérise par des troubles du sommeil, des pleurs, de la tristesse, de la fatigue et de l'anxiété (Hardy & Gorwood, 1993)

Finalement il y a de multiples étiologies qui peuvent conduire à la dépression chez le sujet âgé et qui caractérisent les différents types de dépression. L'interconnexion qui existe entre ces différents facteurs est un problème majeur car certains symptômes se retrouvent dans plusieurs catégories de dépression. La figure 4 va synthétiser les différents facteurs qui jouent un rôle dans la dépression.

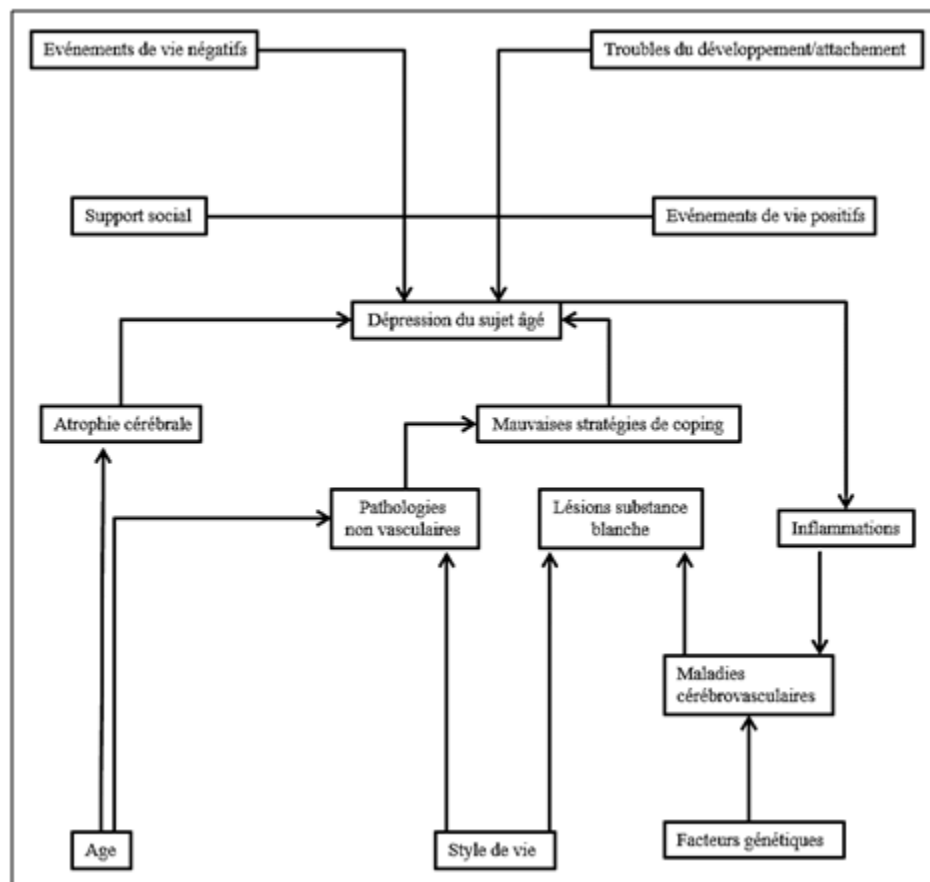


Figure 4: Les facteurs de la dépression du sujet âgé (Van den Berg et al., 2001).

2.3 COMORBIDITES

La dépression peut être secondaire à des maladies somatiques telles que le diabète, la maladie de parkinson et peut parfois être un symptôme à part entière comme lors d'un infarctus du myocarde (Paranthaman & Baldwin, 2006).

Il ne faut également pas confondre l'épisode dépressif majeur avec les symptômes dépressifs isolés ou des états de dysthymie. Les troubles de l'humeur apparaissant par exemple à la suite d'un deuil ne découlent pas forcément d'une dépression.

La difficulté à poser un diagnostic positif reste la principale raison pour laquelle la dépression du sujet âgé est sous-diagnostiquée alors que sa fréquence est élevée. Cela nécessite donc d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la dépression chez la personne âgée.

Chez le malade âgé atteint de dépression, il existe une forte intrication entre vieillissement et comorbidités (Alexopoulos, 2005; Tanne, 2004). Une étude multicentrique randomisée datant de 2004 (Noel et al., 2004) et portant sur 1801 patients âgés de plus de 60 ans a mis en avant les très nombreuses comorbidités retrouvées dans la dépression du sujet âgé. Parmi ces comorbidités nous pouvons citer les facteurs cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, pathologies cardiaques) (Charlson & Peterson, 2002; Evans et al., 2005), les troubles neurologiques (maladies neurologiques, troubles cognitifs, AVC) (Alexopoulos, 2006; Paranthaman & Baldwin, 2006), les douleurs chroniques, les déficits sensoriels et les cancers (Lemogne et al., 2013; Walker et al., 2013).

3 MODIFICATIONS COGNITIVES DANS LA DEPRESSION DE LA PERSONNE AGE

Comme nous l'avons détaillé précédemment, la dépression chez la personne âgée reste sous-diagnostiquée. En effet, le diagnostic de dépression se heurte à une hétérogénéité symptomatique importante en raison notamment de la présence d'altérations cognitives (Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky, & Kumar, 2006) et ou de troubles moteurs (Hart & Kwentus, 1987). L'étude d'Ortiz *et al.* (2012) a mis en avant une forte relation entre dépression et troubles cognitifs (OR = 3.26) dans une population de 1141 personnes âgées de plus de 60 ans. Des recherches menées sur la prévalence des troubles cognitifs dans la dépression l'estiment entre 4 et 40% de la population de

sujets dépressifs âgés. Cette variabilité importante dépend en majeure partie des différents critères de diagnostic du trouble cognitif (MMSE *versus* une batterie de tests neuropsychologiques), de la sévérité de la symptomatologie dépressive et des comorbidités pouvant être responsables de la diminution des ressources cognitives (maladie de Parkinson).

D'après les critères du DSM-IV, la dépression provoquerait une diminution des capacités de concentration et de réflexion pouvant entraîner une incapacité à prendre des décisions, formuler des idées, raisonner et mémoriser. Elle serait également caractérisée par un ralentissement psychomoteur. Les modifications cognitives font partie des critères diagnostiques de la dépression. Selon Widlöcher (1983), le ralentissement serait un élément fondamental de la dépression qui affecterait la cognition au niveau des troubles de l'attention et de la mémoire, reflétant une altération des mécanismes de l'inhibition chez les sujets dépressifs.

Porter *et al.* (2007) ont émis l'hypothèse que différents facteurs retrouvés dans la dépression pouvaient avoir une influence sur les performances cognitives. La baisse de motivation lors de la réalisation de tâches demandant un effort pour traiter les informations de l'environnement serait responsable des altérations observées au niveau des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de l'attention sélective. La répétition d'échecs lors de la passation des tests accentuerait le nombre d'erreurs par rumination des résultats négatifs. Enfin, la présence de biais attentionnels pourrait entraîner une mauvaise interprétation des informations (Salamone, Correa, Mingote, Weber, & Farrar, 2006; Treadway & Zald, 2011).

Le déclin des ressources cognitives serait plus important chez les personnes âgées (Van der Linden & Hupet, 1994). Par ailleurs, l'effet additif du vieillissement et de la dépression aurait un impact plus important sur le fonctionnement cognitif (Dotson, Resnick, & Zonderman, 2008). Les troubles cognitifs seraient également plus importants chez les personnes ayant une dépression à début tardif (après 60 ans) mais aussi dans le cas de dépression chronique (Baudic, Tzortzis, Barba, & Traykov, 2004; Dotson et al., 2008). La dépression chez la personne âgée aurait un effet particulièrement délétère sur une série de fonctions cognitives (exécutive, attentionnelle, mémorielle) (Deguigne, Jollant, Lhuillier, Garre, & Richard-Devantoy, 2012).

Les sujets dépressifs âgés auraient donc des performances cognitives diminuées par rapport à des sujets contrôles âgés dans différents domaines neuropsychologiques que nous allons détailler ci-dessous.

3.1 LES DOMAINES COGNITIFS AFFECTES DANS LA DEPRESSION

3.1.1 La vitesse de traitement de l'information

Le ralentissement du traitement de l'information est une des altérations cognitives les plus rapportées dans la dépression du sujet âgé (Hardy, Jouvent, & Widlocher, 1984; Lemke, Broderick, Zeitelberger, & Hartmann, 1997; Parker et al., 1995). Il est souvent confondu avec le ralentissement physiologique constaté dans le vieillissement. Chez les personnes âgées dépressives, le ralentissement psychomoteur possède des caractéristiques propres mesurables notamment par l'étude du TR et caractérisé par une atteinte spécifique des étapes décisionnelles et d'ajustement (Bonin-Guillaume, Hasbroucq, & Blin, 2008). Pour certains auteurs, cette altération de la vitesse de traitement serait responsable de la diminution des performances cognitives dans les autres domaines (Sheline et al., 2006). Compte tenu du caractère interactif du fonctionnement cognitif, il est difficile d'imaginer qu'un déficit touchant une composante de traitement particulière n'affecte pas secondairement d'autres composantes. Par exemple, l'étude de Butters et al. (2004) a montré que certaines performances cognitives nécessitant un encodage rapide de l'information seraient réduites du fait du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information.

3.1.2 Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives jouent un rôle central dans la dépression de la personne âgée (Lockwood et al., 2002). En effet, elles entraînent le plus souvent une modification des activités de la vie quotidienne (Potter & Steffens, 2007) et ont un fort retentissement au niveau de l'autonomie. De nombreuses études ont rapporté une altération de ce domaine cognitif chez la personne âgée dépressive (Boone et al., 1995; Sheline et al., 2006) au niveau de la planification, des processus d'attention partagée ou sélective, de l'inhibition et de la flexibilité mentale avec des tailles d'effet variables.

La dépression chez la personne âgée entraînerait une diminution des capacités de flexibilité mentale (Beats, Sahakian, & Levy, 1996; Rose & Ebmeier, 2006), c'est-à-dire que les personnes âgées dépressives présenteraient des difficultés à détourner rapidement leur attention d'une situation à une autre afin de répondre de manière adaptée à la nouvelle situation. En effet, lors de la réalisation du

test de cartes modifiées du Wisconsin (WCST) (Channon, 1996), les patients dépressifs présenteraient des difficultés à découvrir les critères de classement des cartes et effectueraient de nombreuses persévérations correspondant à une diminution de la flexibilité réactive. En d'autres termes, les personnes âgées dépressives auraient des difficultés à changer de critère lorsque celui-ci n'est plus approprié (Grant, Thase, & Sweeney, 2001).

Baudic *et al.* (2004) ont étudié les fonctions exécutives dans une population composée de 21 sujets dépressifs âgés de 71.8 ans en moyenne. Cette étude a mis en évidence une diminution des performances aux différents tests évaluant différents aspects des fonctions exécutives et comprenant entre autres les séquences graphiques de Luria (séquence motrice), le *trail making test* partie B (TMT-B - flexibilité mentale), le test de classement de carte modifié (MSCT) (processus de déduction et maintien des règles) et le test de Stroop (interférence). En 2007, une nouvelle étude de Baudic *et al.* a évalué l'impact du ralentissement psychomoteur sur les fonctions exécutives chez 15 sujets âgés atteints de dépression unipolaire sévère appariés à 15 sujets contrôles. Les patients dépressifs présentaient une diminution des performances à des tests évaluant la flexibilité cognitive, les processus de planification, d'initiation, de la catégorisation et de la sensibilité à l'interférence. Dans cette étude, l'intensité du ralentissement dépressif n'a pas influencé la survenue des déficits aux épreuves exécutives contrairement à la sévérité de la dépression. De nombreuses autres études ont montré une baisse des fonctions exécutives chez les patients dépressifs (Elliott, 1998; F. C. Murphy et al., 2001) corrélée positivement en fonction de la sévérité de la dépression, de la dégradation cognitive (Smith, Brebion, Banquet, & Allilaire, 1994), de la durée du trouble (Borkowska & Rybakowski, 2001), mais pas avec le ralentissement psychomoteur (Smith et al., 1994). L'impact du ralentissement sur les fonctions exécutives est donc controversé. En effet, d'autres études ont mis en évidence une augmentation de l'interférence et des troubles de l'attention en lien avec le ralentissement (Benoit et al., 1992; Lemelin et al., 1996). D'après ces études, le ralentissement aurait un effet plus important sur les performances aux tâches mesurant les capacités d'inhibition.

L'inhibition correspond à l'ensemble des processus qui permettent d'une part d'empêcher que des informations non pertinentes ne passent en mémoire de travail, et d'autre part de supprimer des informations précédemment pertinentes mais qui sont devenues inutiles (Bjorklund & Harnishfeger, 1995; Katherine Kipp Harnishfeger & Bjorklund, 1994). En d'autres termes, il s'agit d'un mécanisme flexible, adaptatif, et susceptible de se modifier selon les attentes et les variations du contexte (May, Kane, & Hasher, 1995). La réduction des performances aux tâches d'inhibition est

fortement liée à la dépression (Deguigne et al., 2012; Gohier et al., 2009; Joormann, Yoon, & Zetsche, 2007; Lemelin et al., 1996). Les sujets dépressifs âgés présenteraient des performances cognitives diminuées dans les trois fonctions de l'inhibition cognitive du modèle théorique de Hasher (1999), à savoir l'accès (restriction d'accès à l'information non pertinente), la suppression (suppression des informations non pertinentes) et la retenue (rétention de la réponse effective en mémoire de travail) (Richard-Devantoy, Jollant, et al., 2012). Dans leur étude, Dombrowski *et al.* (2008) ont montré que la baisse des ressources cognitives et des capacités d'inhibition est plus importante chez des personnes âgées dépressives ayant effectué des tentatives de suicide ou ayant de fortes idéations suicidaires. Les sujets suicidaires présenteraient un déficit de suppression et de retenue qui aurait un effet délétère sur la réponse aux événements stressants entraînant par la même occasion une augmentation du risque suicidaire (Richard-Devantoy, Gorwood, et al., 2012).

3.1.3 Mémoire et apprentissage

Des résultats contradictoires ont été mis en évidence dans des études menées chez les personnes âgées dépressives concernant la mémoire et les mécanismes d'apprentissage. Elderkin-Thompson *et al.* (2006) ont montré que les troubles de la mémoire ne seraient que secondaires à la présence de troubles des fonctions exécutives. Les sujets dépressifs âgés ne présenteraient pas de déficit au niveau de la mémoire verbale, de l'apprentissage implicite et de la fluence verbale (Elderkin-Thompson, Moody, Knowlton, Hellemann, & Kumar, 2011), mais plutôt une altération de la mémoire épisodique (Elderkin-Thompson et al., 2004). D'autres auteurs ont cependant montré une diminution des capacités d'apprentissage ou de mémorisation de nouvelles informations (Beats et al., 1996; Potter & Steffens, 2007). Cette altération des processus de mémorisation serait liée à un déficit des capacités d'encodage de l'information. Les processus de rappel de l'information seraient également altérés en raison d'une déficience dans le traitement des souvenirs. Weisenbach *et al.* (2012) ont confirmé la diminution des capacités d'apprentissage et de rappel chez des sujets dépressifs âgés, mais ont montré une préservation de ces performances lors de tâches de rappel indicé et de reconnaissance. Au niveau des capacités d'apprentissage, McClintock *et al.* (2010) ont mis en évidence dans leur revue une diminution des capacités d'apprentissage chez des sujets dépressifs âgés. Les sujets dépressifs présenteraient un déficit au niveau de l'apprentissage spatial mesuré à l'aide de la batterie informatisée de tests neuropsychologiques de l'Université de Cambridge, de l'apprentissage de listes de mots lors de la réalisation du test d'apprentissage auditivo-verbal de

Rey et du test d'apprentissage verbal de Californie. Ces tests ont montré une dégradation de la mémoire épisodique dans la dépression de la personne âgée. Il n'y a pas de consensus clairs sur les mécanismes d'actions qui seraient responsables de cette atteinte des processus de mémorisation, mais il semblerait que cela soit lié aux altérations des circuits frontaux (Dolan, Bench, Brown, Scott, & Frackowiak, 1994).

3.2 STRUCTURES CORTICALES ASSOCIEES AUX TROUBLES COGNITIFS

La dépression a donc un impact négatif sur la cognition. La dégradation des performances dans le domaine des fonctions exécutives et de la mémoire peut être associée à un dysfonctionnement des structures corticales chez les sujets dépressifs.

Wagner *et al.* (2006) ont montré une altération des performances au test de Stroop interférence chez des sujets dépressifs. Cette diminution de la capacité à faire face à des situations d'interférences serait associée à une hyper activation du cortex cingulaire antérieur rostral. Un déficit d'activation du cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL) pourrait entraîner une dégradation des performances d'inhibition motrice (Jeanningros, Mazzola-Pomietto, & Kaladjian, 2008). Des atteintes de la substance blanche au niveau du CPFVL chez les personnes dépressives âgées (Taylor et al., 2004) pourraient également avoir un impact au niveau des processus d'inhibition, de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et des processus de planification (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004; Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004).

Des études de neuro-imagerie ont montré une réduction générale du volume du cortex orbito-frontal, du volume de substance grise et des lésions plus importantes chez des sujets dépressifs âgés (Ballmaier et al., 2004; Lai, Payne, Byrum, Steffens, & Krishnan, 2000). L'altération de ces structures corticales serait associée à la diminution des performances lors de la réalisation de tâches de fluence (Elderkin-Thompson, Hellemann, Pham, & Kumar, 2009).

La sous-activation associée à la baisse du métabolisme du gyrus cingulaire antérieur serait impliquée dans les déficits d'orientation spatiale et de mémoire de travail (W. C. Drevets, 2000; Elliott, 1998). Une réduction du volume de l'hippocampe chez les personnes âgées dépressives entraînerait une réduction des performances au test verbal et visuel de mémoire épisodique (Hickie et al., 2005).

Une revue de la littérature récente effectuée par Tadayonnejad & Ajilore (2014) a fait la synthèse des dysfonctions touchant les structures corticales dans la dépression du sujet âgé. Les modifications des performances cognitives seraient sous-tendues par une altération fonctionnelle du réseau de contrôle cognitif qui est un circuit fronto-pariétal comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur et le cortex pariétal postérieur (Figure 33). Ce réseau est impliqué dans les fonctions exécutives, les mécanismes de prise de décision, la mémoire de travail et dans les tâches de flexibilité mentale (Elderkin-Thompson et al., 2009; Fitzgerald et al., 2006; Rogers, Bellgrove, Chiu, Mileskin, & Bradshaw, 2004).

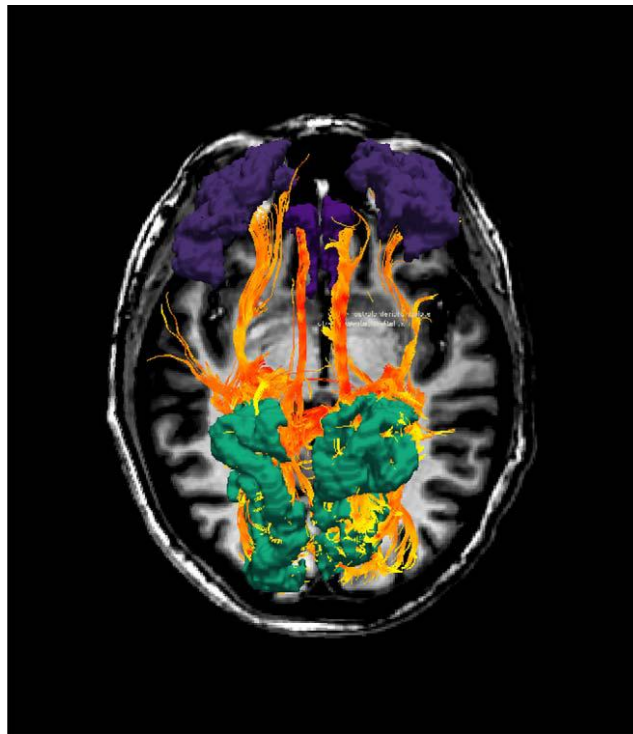


Figure 5: Vue supérieure du réseau de contrôle cognitif chez le sujet dépressif âgé. Violet : cortex préfrontal dorsolatéral et cortex cingulaire antérieur. Vert : Cortex pariétal postérieur. Rouge-orange: Faisceau cingulaire longitudinal supérieur (Tadayonnejad & Ajilore, 2014).

Des variations des concentrations de neurotransmetteurs sont au centre de la physiopathologie de la dépression et peuvent également être responsables des altérations des fonctions cognitives dans la dépression (Alexopoulos, 2005). Par exemple, le système noradrénergique aurait un effet sur la mémoire de travail, l'attention et les fonctions exécutives et le système cholinergique aurait un impact sur les mécanismes d'apprentissage et l'attention (Tableau 4).

Tableau 4: Neurotransmetteurs impliqué dans les processus cognitifs.

Domaine cognitif	ACh	Dopa	GABA	Glutamate	Histamine	Noradrénaline	Sérotonine
Attention	x	x		x	x	x	
Fonction exécutive		x	x	x			x
Mémoire	x	x	x	x	x		x
Vitesse psychomotrice				x	x		

Légende : ACh : Acétylcholine ; Dopa : Dopamine ; GABA : Acide γ -aminobutyrique

Pour résumer, une récente revue de Korsnes et Ulstein (2014) a fait la synthèse des troubles cognitifs dans la dépression de la personne âgée. Cette revue confirme l'effet amplificateur de la dépression sur les capacités cognitives des personnes âgées. Cependant, elle montre également l'absence de consensus concernant les mécanismes d'inhibition, d'attention, et de vitesse de traitement de l'information en tant que marqueurs de la dépression chez les sujets âgés. En effet, des facteurs tels que la sévérité du trouble et l'histoire de la dépression peuvent avoir un impact considérable sur le développement de troubles cognitifs chez les personnes âgées dépressives (Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007). Les modifications de concentrations de neurotransmetteurs sont à mettre aussi en relation avec les traitements médicamenteux de la dépression qui pourraient modifier les performances cognitives.

3.3 FACTEURS INFLUENÇANT LES TROUBLES COGNITIFS

Différents facteurs influencent les troubles cognitifs présents chez les sujets dépressifs âgés. D'après un ensemble de recherches, il apparaît clairement que la sévérité du trouble dépressif a un impact sur l'altération cognitive (Sheline et al., 2006). En effet, Baudic *et al.* (2004) ont montré que l'intensité de la symptomatologie dépressive évaluée par la MADRS était corrélée aux performances des tests évaluant les différentes fonctions exécutives, de même que la vitesse de traitement de l'information (Boone et al., 1995). De plus, les sujets atteints de dépression sévère présenteraient un déclin des fonctions cognitives plus important à 4 ans de suivi en comparaison à des sujets

présentant une dépression moins sévère (Paterniti et al., 2002). L'association de la sévérité à la persistance du trouble potentialiserait encore plus cet effet et entraînerait une dégradation des capacités cognitives irréversible même chez des personnes en rémission (Austin et al., 2001). Le nombre d'épisodes de dépression aurait également une influence sur les performances cognitives telles que la mémoire (Fossati et al., 2004; Gorwood, Corruble, Falissard, & Goodwin, 2008) (Figure 6)

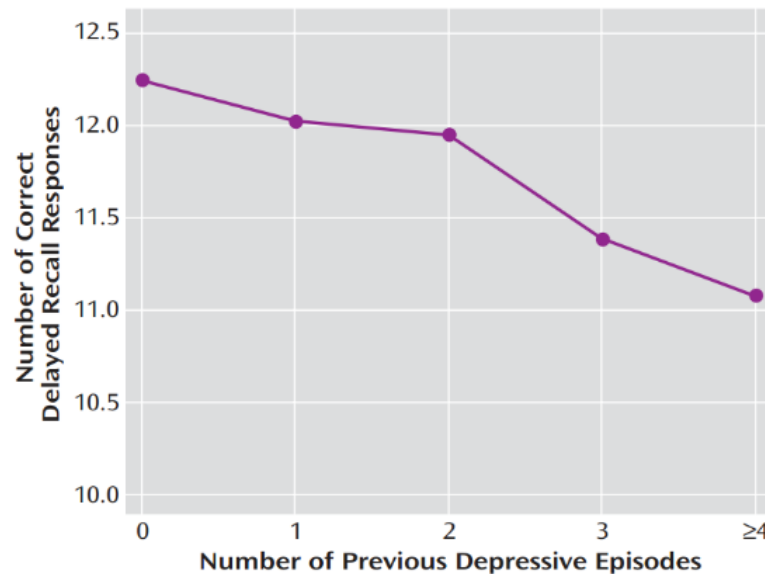


Figure 6: Nombre de bonnes réponses au rappel différé lors d'un retest en fonction du nombre d'épisodes dépressifs (Gorwood et al., 2008)

L'âge de début du trouble dépressif aurait un impact sur les troubles cognitifs dans la dépression du sujet âgé. Les personnes âgées ayant souffert d'un premier épisode dépressif jeunes (*Early-onset*) présenteraient une altération des capacités cognitives différente de celle observée chez des sujets ayant développé une dépression à un âge avancé (*Late-onset*) (Delaloye et al., 2010; Weber et al., 2010). Les sujets âgés dépressifs « *late-onset* » seraient caractérisés par des altérations au niveau des fonctions exécutives, des troubles attentionnels et de la vitesse de traitement (Butters et al., 2004) alors que les sujets « *early-onset* » présenteraient seulement des déficits en mémoire épisodique (Rapp et al., 2005; Salloway et al., 1996). Cette différence pourrait être imputable à une augmentation du taux d'hyperintensité périventriculaire chez les sujets dépressifs « *late-onset* » en comparaison à des sujets contrôles et « *early-onset* » (Delaloye et al., 2010).

L'impact des traitements psychotropes est aussi à évaluer. Conventionnellement, les traitements de la dépression sont utilisés afin de diminuer les symptômes de la dépression tels que l'apathie, mais pourraient avoir en même temps une efficacité pro-cognitive. Les travaux de Herrera-Guzman *et al.* (2009; 2008; 2010) ont montré un effet bénéfique des différentes classes des antidépresseurs (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, modulateur de dopamine, ...) sur les performances cognitives chez des sujets dépressifs.

Raskin *et al.* (2007) ont évalué l'effet de la duloxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, IRSNA) *vs.* placebo sur la cognition chez des sujets âgés atteints de dépression majeure. Leur étude a mis en évidence que 8 semaines de traitement par duloxétine augmentaient le score composite global de la cognition chez les sujets dépressifs âgés comparé au placebo (Figure 35). Il y aurait également un effet significatif au niveau de l'apprentissage verbal et du rappel. Les IRSNA auraient un effet modéré sur les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information.

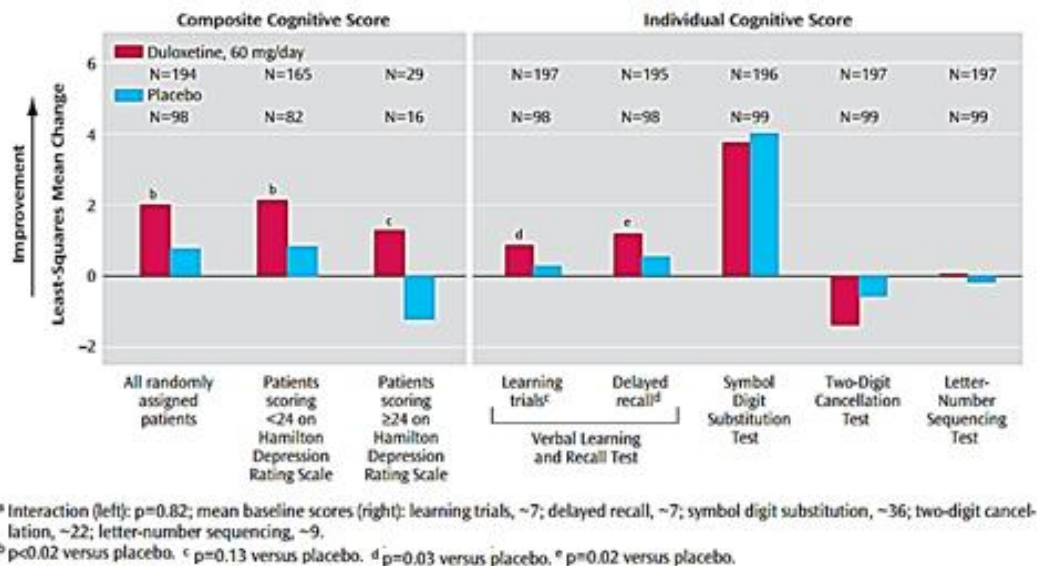


Figure 7: Différence des performances cognitives chez les patients déprimés traités par duloxétine ou placebo (Raskin *et al.*, 2007).

Une étude de Katona *et al.* (2012) a évalué l'effet de la vortioxétine (modulateur et stimulateur de la sérotonine, Lu AA21004) chez 453 sujets dépressifs âgés. Cette molécule aurait pour effet d'améliorer les performances cognitives lors de l'évaluation du rappel différé et de la vitesse de traitement de l'information par une restauration des niveaux de sérotonine.

Pour résumer, de nombreux traitements de la dépression peuvent avoir un impact sur les performances cognitives et visuelles dans la dépression (Gray, Lai, & Larson, 1999; Stewart et al., 2004). Les antidépresseurs potentialiseraient les performances cognitives globales. Plus spécifiquement, les tricycliques et les ISRS entraîneraient une réduction du ralentissement psychomoteur associée à la diminution du TR et une amélioration de la récupération en mémoire. Les IRSNA amélioreraient les capacités d'apprentissage et de rappel. Les antipsychotiques provoqueraient une diminution de la précision des saccades. Les thymorégulateurs entraîneraient une augmentation des capacités de mémoire et des performances psychomotrices, mais auraient un effet délétère sur les capacités de poursuite visuelle. Enfin, les benzodiazépines provoqueraient la diminution de la vitesse de traitement de l'information, de l'apprentissage verbal et des habilités visuo-spatiales. L'ensemble de ces facteurs doit être exploré lors de l'évaluation du fonctionnement cognitif chez les sujets dépressifs âgés.

Les altérations des performances cognitives du sujet âgé souffrant de dépression notamment concernant la vitesse de traitement de l'information et l'attention sont susceptibles d'altérer les capacités d'interactions du sujet avec son environnement. Le traitement d'une information à valence émotionnelle pourrait être influencé à la fois par les difficultés rencontrées par le patient lors de l'intégration du stimulus mais également par son propre état affectif. L'analyse intégrative des aspects cognitifs et émotionnels du traitement de l'information est à même d'apporter des éléments de compréhension concernant les spécificités cliniques de la dépression de la personne âgée.

4 ÉMOTION ET COGNITION

4.1 QU'EST-CE QU'UNE EMOTION ?

La définition du concept d'émotion présente de nombreuses difficultés. Le principal problème repose sur le fait que dans la majeure partie des cas, les énoncés ne se rapportent qu'à une seule dimension des émotions (cognition, instinct, etc.) (James, 1884 ; Freud, 1915 ; Young, 1943, Rado, 1969).

Nous allons retenir la définition des émotions fournie par Damasio en 1984 :

« L'émotion est un changement physique (soudain et passager), adaptatif, survenant dans de multiples systèmes biologiques (somatique et neuronaux) d'un même individu, en réponse à un stimulus ».

Ce changement serait mesurable et quantifiable (M. M. Bradley & Lang, 2007) par exemple au niveau de la sudation, de la fréquence cardiaque, du débit sanguin cutané, de la piloérection, de la motilité intestinale et des MO. Les émotions se structurent autour de trois dimensions essentielles que sont la valence (positif-agréable / négatif-désagréable), l'alerte (calme/tendu) et le contrôle (possible/impossible).

4.2 LES THEORIES DES EMOTIONS

Il existe de nombreuses théories des émotions qui ont évolué au cours des années et qui font le lien entre les différentes dimensions qui les composent.

- Les théories centrales et périphériques des émotions considèrent le rôle de l'activation physiologique dans le déclenchement des émotions. Selon James et Lange, ce sont les modifications corporelles qui entraîneraient la réponse émotionnelle (James, 1894). Pour Cannon, ces modifications ne seraient que le processus d'amorçage de la réponse émotionnelle, qui serait dans un premier temps cognitive afin d'être évaluée et ressentie (Cannon, 1927).
- Les théories néo-darwiniennes, comme leur nom l'indique, sont apparues à la suite des travaux de Darwin (1872). Selon ces théories, les émotions ont une qualité adaptative permettant la communication. Ekman (1982) a montré que les émotions de base (tristesse – colère – joie – dégoût – peur - surprise) sont une disposition **universelle** innée chez l'homme et participent au développement des émotions secondaires qui se développent au cours de la vie par les interactions avec l'environnement. Ces émotions sont communiquées par les mimiques faciales identifiables de manière universelle (Ekman & Friesen, 1971; Gosselin & Kirouac, 1995), possèdent une fonction adaptative et permettent de communiquer à autrui son état émotionnel.
- Les théories cognitivo-physiologiques mettent en évidence le rôle de la cognition lors des processus émotionnels. Pour Schachter (1964), l'activité cognitive permettrait d'interpréter

les modifications physiologiques provoquées par les émotions en fonction des expériences passées. Pour Vallins et Mandler (1966), la cognition seule pourrait provoquer une réaction émotionnelle en fonction des schémas émotionnels préexistant chez le sujet.

- Les ***théories de l'évaluation cognitive*** définissent les émotions comme étant des fonctions adaptatives. Pour Scherer (Klaus R. Scherer, 1984; K. R. Scherer, Peper, Boller, & Grafman, 2001), les émotions provoquent un changement d'état au niveau cognitif, moteur, physiologique, motivationnel et subjectif de manière synchronisée en réponse au stimulus externe. Pour Lazarus (1991), l'évaluation de l'émotion nécessite une évaluation de la relation sujet-environnement en fonction des normes, règles et caractéristiques sociales propres au sujet.

Ces différentes théories mettent en lumière la complexité des liens entre cognition et émotion. Le vieillissement s'accompagnant de modifications des ressources cognitives, l'étude des relations entre les émotions et les fonctions cognitives telles que le traitement de l'information à valence émotionnelle s'avère particulièrement pertinente chez le sujet âgé.

4.3 BIAIS ATTENTIONNELS ET VIEILLISSEMENT

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses études ont mis en évidence un effet délétère de l'avancée en âge sur les structures frontales impliquées dans les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail, le raisonnement et l'attention. Ce déclin cognitif serait susceptible d'entraîner une diminution des interactions sociales. Cependant, il semblerait que le bien-être psychologique augmente avec l'âge. En effet, des études ont montré que le vieillissement était associé à une augmentation du degré de satisfaction (Charles, Mather, & Carstensen, 2003), de la stabilité et de la qualité de vie (L.L. Carstensen & Mikels, 2005). Ces résultats ne s'appliquent pas à l'ensemble des personnes âgées car ils sont fortement dépendants des différences interindividuelles observées dans le vieillissement au niveau de l'état de santé ou d'autres facteurs (L. L. Carstensen & Turk-Charles, 1994; Charles & Carstensen, 2010; Levenson, Carstensen, Friesen, & Ekman, 1991; Mroczek & Kolarz, 1998; Norris, Larsen, Elizabeth Crawford, & Cacioppo, 2011). Cette augmentation du bien-être et de la qualité de vie chez la personne âgée, indifféremment du sexe et

des origines ethniques est appelée **biais de positivité** (Mather & Carstensen, 2003). Certaines études ont observé une diminution de la fréquence et de la durée des émotions négatives dans la vie quotidienne chez des personnes âgées (L. L. Carstensen, Pasupathi, Mayr, & Nesselroade, 2000), mais qui n'est en aucun cas synonyme d'anesthésie affective. De plus, les personnes âgées semblent inhiber leurs réponses en présence d'informations négatives telles que des visages en colère ou tristes (Mather & Carstensen, 2005). Les sujets âgés privilégieraient d'anciennes émotions positives plutôt que de faire face à de nouvelles émotions qui pourraient modifier leur bien-être (Fredrickson & Carstensen, 1990; Fung, Carstensen, & Lutz, 1999). Selon Rösler (Rösler, Ulrich, et al., 2005), les sujets âgés ne pourraient pas maintenir leur attention sur des stimuli négatifs et il semblerait que leur mémoire soit positive (Fernandes, Ross, Wiegand, & Schryer, 2008; Tomaszczyk, Fernandes, & MacLeod, 2008). Deux théories s'opposent pour expliquer ce biais de positivité chez la personne âgée :

- La théorie de la sélectivité socio-émotionnelle (*Socioemotional Selectivity Theory* - SST) (L. L. Carstensen, Isaacowitz, & Charles, 1999; L.L. Carstensen & Mikels, 2005) stipule que les personnes âgées ont pour objectif de réguler les nouvelles émotions en se maintenant sur un état émotionnel positif par une optimisation de leurs expériences émotionnelles positives (*Positivity Effect*).
- La théorie de l'intégration dynamique (*Dynamic Integration Theory* - DIT) (Labouvie-Vief, 2003) suppose que la baisse des ressources cognitives chez la personne âgée aurait un effet sur la mobilisation des émotions positives. La mise en place des mécanismes de régulation émotionnelle serait ainsi dépendante de la quantité de ressources cognitives disponible chez le sujet (Li et al., 2004).

Il existe un lien étroit entre émotions et cognition (Schimmack & Derryberry, 2005) qui pourrait avoir une incidence sur ce biais. Une étude menée en 2005 (Mather & Knight, 2005) a rapporté que les personnes ayant un niveau de contrôle cognitif plus élevé avaient plus de difficultés que les autres personnes pour mobiliser les informations positives en mémoire et favoriser le biais de négativité et une meilleure régulation émotionnelle. Ils agiraient comme des sujets jeunes qui possèdent de

bonnes capacités cognitives et qui n'ont pas recours au contrôle cognitif de leurs souvenirs positifs à des fins de régulation émotionnelle. Une méta-analyse de 2008 (N. A. Murphy & Isaacowitz, 2008) a mis en évidence une meilleure mémorisation pour les stimuli avec une valence affective comparée à des stimuli neutres, le positif étant mieux retenu que le négatif (*positivity effect*) chez les personnes âgées comparé à des sujets jeunes. Il est également possible que le biais de positivité retrouvé chez la personne âgée et entraînant une diminution des réponses face aux stimuli négatifs ne soit pas seulement dû à une baisse des ressources cognitives (DIT), mais plutôt à une différence de traitement des émotions ou même à une différence de difficulté entre les différentes tâches proposées dans ces études (Anderson, Craik, & Naveh-Benjamin, 1998). Par exemple, les images émotionnelles auraient tendance à être traitées plus rapidement que les mots émotionnels (Houwer & Hermans, 1994).

Les études des MO présentent dans ce contexte un apport complémentaire. Plusieurs études réalisées en eye-tracking ont montré un biais de positivité lors de la présentation de paires d'images à connotation émotionnelle (Isaacowitz, Wadlinger, Goren, & Wilson, 2006a, 2006b) avec une préférence pour les images à connotation émotionnelle positive ainsi qu'une tendance à fixer en 1^{er} les images neutres (Rösler, Mapstone, Hays-Wicklund, Gitelman, & Weintraub, 2005). Par ailleurs, divers mécanismes cognitifs tels que les processus d'inhibition et d'attention automatique entraîneraient chez la personne âgée la détection et l'initiation de la première saccade vers les informations neutres ou positives. Cependant, lorsqu'il s'agit d'une tâche d'attention divisée, on observe les effets inverses et un biais de négativité chez la personne âgée (Charles et al., 2003; M. Knight et al., 2007). En effet, par rapport aux jeunes adultes, les ressources cognitives limitées (diminution des capacités de contrôle cognitif) des sujets âgés entraîneraient une focalisation sur les images négatives lorsque la tâche propose des éléments distracteurs (ici des sons) qui mobilisent des ressources cognitives normalement utilisées pour la régulation émotionnelle.

Différents facteurs peuvent venir également modifier la perception des émotions. Des déficits de reconnaissance des émotions exprimées par le visage semblent plus importants chez les hommes de manière générale (Montagne, Kessels, Frigerio, de Haan, & Perrett, 2005). Cependant, les femmes auraient un déficit de reconnaissance plus important pour des émotions associées à la colère (Deldin, Keller, Gergen, & Miller, 2001; Langenecker et al., 2005). Les femmes sont susceptibles d'avoir une mauvaise estimation des émotions en interprétant des stimuli tristes et craintifs comme étant de la colère (Wright et al., 2009).

4.4 LES STRUCTURES CORTICALES ASSOCIEES AUX EMOTIONS

4.4.1 Bases neurobiologiques des émotions

Le circuit des émotions est relativement bien connu. En 1850, Paul Broca situe le circuit des émotions au niveau du lobe limbique qui serait enchâssé entre le gyrus cingulaire et le gyrus parahippocampique (Figure 8). Dans le lobe limbique se trouvent deux composantes majeures que sont le gyrus cingulaire au-dessus du corps calleux, et l'hippocampe, dans la partie médiane du lobe temporal.

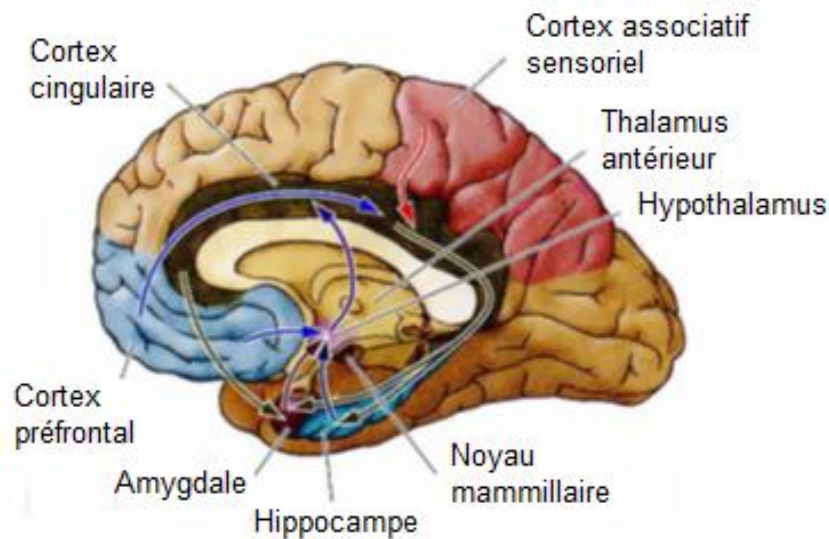


Figure 8: Coupe de cerveau représentant les émotions en lien avec les structures corticales (Purves, 2008)

En 1937, James Papez, neuroanatomiste, publie une description du circuit des émotions qui est encore utilisée de nos jours. Dans ce circuit, le cortex et l'hypothalamus sont interconnectés par des projections des corps mamillaires sur le noyau antérieur du thalamus dorsal qui projette à son tour sur le cortex cingulaire (Figure 9). Ce circuit se compose de structures du système limbique qui connecte le thalamus au cortex médian. Le système limbique est le centre des réactions émotionnelles en lien avec la substance réticulée (modulant l'alerte) et avec les structures corticales permettant les représentations (visuelles, auditives, olfactives) ainsi que les évaluations (lobe frontal)

et adaptant le comportement émotionnel en fonction de l'histoire et de l'environnement propres à chaque individu.

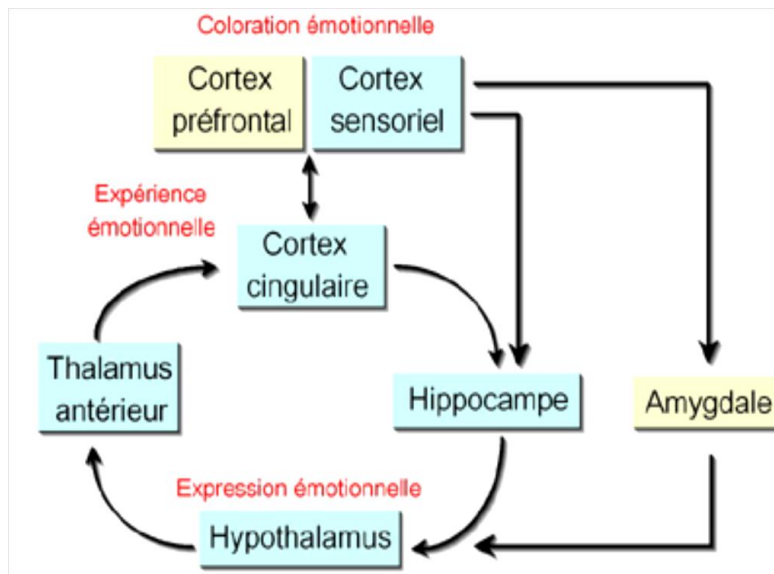


Figure 9: Circuit de Papez (vert), conception moderne (vert et jaune) (Maclean, 1952).

L'hippocampe beaucoup mentionné par Papez dans les structures corticales ne semble pas jouer un rôle majeur contrairement à d'autres structures non mentionnées ou très peu comme l'amygdale. En 1952, Paul D. MacLean, médecin neurobiologiste, établit un nouveau schéma du système limbique qui va venir compléter le circuit de Papez en intégrant des structures corticales telles que l'amygdale, le septum et le cortex PF (Figure 9). Les noyaux amygdaliens, au nombre de 12, sont situés en profondeur dans la partie antérieure du lobe temporal. Les noyaux baso-latéraux jouent un rôle dans la sensation subjective de l'émotion (expérience émotionnelle). Le noyau central est impliqué dans l'expression émotionnelle (comportement). L'amygdale est le lieu d'intégration de la composante émotionnelle des informations véhiculées par les voies sensibles et sensorielles dont elle permettrait, en lien avec la mémoire, d'en dégager la signification afin de moduler les réponses biologiques et comportementales (neurovégétatives - neuroendocriniennes). Elle est essentielle à notre capacité à ressentir et à percevoir chez les autres, certaines émotions. L'amygdale reçoit des afférences corticales et sensorielles. Elle est connectée directement ou via le thalamus au cortex orbitofrontal médian, aux noyaux gris centraux, et aux noyaux septaux. Elle émet également des efférences en direction de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Enfin, le septum et l'aire tegmentale

ventrale seraient impliqués dans la gestion des émotions positives car ils constitueraient le circuit de la récompense.

4.4.2 Études de neuro-imagerie

Diverses études plus récentes en neuro-imagerie ont montré que le centre cortical principal intervenant dans la régulation des émotions est l'amygdale (Keightley et al., 2003). Une méta-analyse de Phan (2002) a examiné, dans 55 études menées en PET ou IRMf, les structures corticales impliquées dans les émotions (joie, peur, dégoût, colère, tristesse). Cette analyse a révélé que le cortex préfrontal serait impliqué dans les mécanismes mis en jeu pour l'ensemble des types d'émotions et pourrait constituer le lien entre la cognition et les émotions (Wayne C. Drevets & Raichle, 1998). Soixante pour cent des recherches incluses dans la méta-analyse ont montré que l'amygdale était impliquée dans les réactions émotionnelles engendrées par la peur et la crainte (Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1995; Morris et al., 1998). L'amygdale pourrait également jouer un rôle pour les émotions positives. En effet, une étude a montré une augmentation du débit sanguin dans l'amygdale lors de la présence d'émotions positives (Hamann, 2001). Le cortex cingulaire subcallosal semble impliqué dans la tristesse pour 46% des études. L'émotion de joie serait principalement liée aux ganglions de la base, au striatum ventral et au putamen particulièrement actif lors de la visualisation de visage heureux (Damasio et al., 2000). Les ganglions de la base seraient également impliqués dans les réactions de dégoût.

4.4.3 Déclenchement et exécution d'une émotion

Pour résumer, une émotion est réalisée en quatre étapes nécessitant l'intervention de différentes zones du cortex pour la mise en place de la réponse émotionnelle et d'autres structures physiologiques pour traduire la réponse:

- **Évaluation du stimulus pouvant déclencher une émotion** : Cortex cérébral d'association sensorielle et supérieure (lobe temporal, pariétal et préfrontal).
- **Analyse cognitive et déclenchement** : Amygdale, cortex préfrontal et cortex cingulaire.
- **Exécution de la réponse émotionnelle** : Base du pré cortex, hypothalamus, tronc cérébral.
- **Traduction de la réponse émotionnelle** : viscères, système musculaire.

4.5 LES BIAIS ATTENTIONNELS ET LA DEPRESSION

Les théories du trouble dépressif sont souvent liées à la cognition (Beck, 1976; Ingram & Ritter, 2000; Teasdale & Dent, 1987). Généralement, ces théories sont associées à des troubles de l'attention, de la perception et de la mémoire pouvant induire des modifications de traitement de l'information émotionnelle (Austin et al., 2001; Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, & Gerdt, 1981; Yiend, 2009). Les personnes atteintes de dépression présenteraient un biais d'attention et de mémoire vers les informations négatives (Gotlib, Krasnoperova, Yue, & Joormann, 2004). Ce biais semble jouer un rôle crucial dans le maintien et la vulnérabilité dans les épisodes dépressifs (De Raedt & Koster, 2010; Gotlib & Joormann, 2010; Koster, De Lissnyder, Derakshan, & De Raedt, 2011). Il pourrait également jouer un rôle prédictif dans le diagnostic des symptômes dépressifs (Bouhuys, Geerts, & Gordijn, 1999) car il a été montré que les sujets sains ayant un risque accru de dépression présentaient les mêmes caractéristiques émotionnelles que les sujets dépressifs (Joormann & Gotlib, 2007).

L'étude des émotions dans la dépression a été réalisée principalement selon deux aspects, à savoir, l'évaluation des biais attentionnels et la capacité à reconnaître les émotions. La dépression serait donc caractérisée par (1) une baisse des capacités d'identification des expressions faciales émotionnelles (Gaebel & Wolwer, 1992; Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin, & Davidson, 2007; Rubinow & Post, 1992) et particulièrement les expressions faciales de joie (Bouhuys et al., 1999; Gur et al., 1992; S. A. Surguladze et al., 2004), (2) un biais de négativité entraînant une focalisation sur les émotions négatives voire même l'attribution d'une valence négative à un événement neutre ou ambigu voire positif (Gur et al., 1992).

4.5.1 Les biais attentionnels dans la dépression

Les théories du trouble dépressif de Beck (Beck, 1976) stipulent que les performances cognitives de personnes atteintes de dépression peuvent être altérées par des biais de l'attention, de la perception et de la mémoire, qui entraîneraient des variations dans le traitement de l'information. Les caractéristiques typiques des sujets atteints de dépression (abaissement chronique de l'humeur, état d'anhédonie, ...), entraîneraient un biais négatif de traitement de l'information de manière congruente à leur état (Beck, 1976; X. Caseras, M. Garner, B.P. Bradley, & K. Mogg, 2007a;

Eizenman et al., 2003a; Fritzsche et al., 2010). Ces troubles cognitifs pourraient également être responsables de la baisse de reconnaissance des émotions dans la dépression (Csukly et al., 2011; Persad & Polivy, 1993). Ce déficit cognitif pourrait entraîner une modification du contrôle de l'inhibition, avec une incapacité à inhiber le traitement d'un matériel émotionnel négatif (Joormann & Gotlib, 2010), ou une focalisation de l'attention sur des stimuli négatifs (Kellough, Beevers, Ellis, & Wells, 2008; Mogg & Bradley, 2005). Cependant, il ne semblerait pas y avoir d'orientation initiale de l'attention vers les stimuli à connotation émotionnelle négative (Caseras et al., 2007a). En d'autres termes, les sujets dépressifs ne détecteraient pas plus spécifiquement les émotions négatives que les autres, mais maintiendraient leur attention focalisée sur les émotions négatives. Une étude de 2004 (Gotlib et al., 2004) a confirmé le biais de négativité chez les sujets dépressifs, mais a montré que ce biais ne serait valable que dans la condition où l'on présente au sujet une émotion négative triste, et pas pour les autres types d'émotions négatives (dégoût, colère, peur) (Ekman, 2003). De plus, il est possible que le biais de maintien de l'attention ne se fasse que dans la condition où l'élément négatif est présenté face à un élément neutre, et pas face à un événement positif.

Deux études menées par eye-tracking ont montré que les sujets dépressifs passent plus de temps à regarder les images négatives que les sujets normaux (Eizenman et al., 2003b; Kellough et al., 2008). Pour les images positives, les résultats sont controversés. Matthews *et al.* (1992) ont montré que les sujets dysphoriques regarderaient plus les régions tristes dans des images complexes composées à la fois d'émotions de tristesse et de joie. D'autres études ont aussi montré que les sujets dysphoriques regarderaient plus les images positives (C. R. Sears, Thomas, LeHuquet, & Johnson, 2010) et d'autres encore ont montré des différences seulement au niveau du positif (Leyman, De Raedt, Vaeyens, & Philippaerts, 2011). L'ensemble de ces études supporte l'hypothèse selon laquelle le sujet dépressif présenterait des difficultés à se désengager des stimuli négatifs. De plus, les sujets dépressifs présenteraient une meilleure mémorisation des images négatives face à des images neutres ou positives (Gilboa-Schechtman, Ben-Artzi, Jeczemien, Marom, & Hermesh, 2004; Ridout, Astell, Reid, Glen, & O'Carroll, 2003).

Les sujets dépressifs présenteraient aussi un biais d'interprétation négatif (Gotlib & Joormann, 2010) pouvant entraîner une interprétation erronée de l'information émotionnelle (Hale, 1998; Tse & Bond, 2004). Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de l'attribution d'émotions négatives lors de la catégorisation de visages neutres ou ambigus (Bouhuys et al., 1999; Leppanen, Milders, Bell, Terriere, & Hietanen, 2004). Il a été également montré une augmentation

de l'attribution de la valence négative de manière générale, des images positives devenant moins positives voire neutres, des images neutres devenant négatives et des images négatives très négatives (Gur et al., 1992; Mikhailova, Vladimirova, Iznak, Tsusulkovskaya, & Sushko, 1996; Zuroff & Colussy, 1986). Ce terme est appelé couramment "**biais de négativité**". Les sujets atteints de dépression présenteraient donc à la fois une sensibilité réduite aux expressions de joie, et une spécificité réduite pour les expressions de peur avec un biais envers les expressions négatives (Gur et al., 1992).

D'autres études ont montré que les patients avec un trouble dépressif caractérisé ont des atteintes spécifiques au niveau de l'identification d'un stimulus émotionnel (Rubinow & Post, 1992), ont des biais émotionnels négatifs (B. P. Bradley, Mogg, & Millar, 1996; F. C. Murphy et al., 1999; J. M. Williams, Mathews, & MacLeod, 1996), ainsi qu'une réduction du biais de positivité durant l'identification de visages (David & Cutting, 1990; Gur et al., 1992; S. A. Surguladze et al., 2004).

4.5.2 La reconnaissance des émotions

De nombreuses études ont mis en évidence un trouble de reconnaissance des différents types d'émotions, qu'elles soient positives ou négatives, chez des sujets atteints de dépression (Cooley & Nowicki, 1989; Dementescu, Kortekaas, den Boer, & Aleman, 2010; Feinberg, Rifkin, Schaffer, & Walker, 1986; Gur et al., 1992; Leppanen et al., 2004; Sloan, Strauss, Quirk, & Sajatovic, 1997; Suslow, Junghanns, & Arolt, 2001). L'humeur dépressive est souvent associée à des troubles spécifiques d'identification des expressions faciales (Cooley & Nowicki, 1989; Wexler, Levenson, Warrenburg, & Price, 1994). Cette altération des processus de reconnaissance des émotions contribuerait à la dysfonction sociale présente chez les sujets dépressifs, par amplification des difficultés d'interaction (Keltner, Moffitt, & Stouthamer-Loeber, 1995; McClure, 2000).

Diverses études ont montré que les sujets dépressifs présentent une diminution du taux de reconnaissance des émotions positives en général, par rapport à des sujets sains (Leppanen et al., 2004), et en particulier pour la joie (Jaeger, Borod, & Peselow, 1987; F. C. Murphy et al., 1999; S. A. Surguladze et al., 2004; Suslow et al., 2001). D'autres études ont rapporté une baisse des réponses émotionnelles face à un stimulus pictural positif (Sloan et al., 1997; Sloan, Strauss, & Wisner, 2001) et un temps de réponse augmenté pour les images positives comparé aux images négatives. Inversement, d'autres recherches ont mis en évidence un biais de perception négatif entraînant une meilleure reconnaissance des expressions négatives (Bouhuys et al., 1999; Hale, 1998; Matthews &

Antes, 1992) et en particulier pour la tristesse (Gotlib et al., 2004; Rubinow & Post, 1992), la peur, la colère, et la surprise (Persad & Polivy, 1993). Le biais pour les images de danger semble être le plus important, et pourrait résulter de l'action prolongée de ce stimulus sur l'amygdale en réponse à des images stressantes (De Raedt & Koster, 2010). La dépression provoquerait également un déficit dans la reconnaissance des visages neutres (Leppanen et al., 2004). Cependant, une autre théorie laisse entendre que le déficit n'est que général et n'est pas spécifique d'un type d'émotion (Persad & Polivy, 1993). Pour d'autres, il n'y aurait pas de trouble de reconnaissance des émotions, mais un trouble au niveau de l'imitation des émotions (Gaebel & Wolwer, 1992) et ce même si elles sont présentées de manière dynamique (Kan, Mimura, Kamijima, & Kawamura, 2004).

Plusieurs études ont mis en évidence que ces modifications de perception des émotions ainsi que le biais émotionnel seraient dus à des modifications fonctionnelles de certaines zones du cerveau (Davidson, Pizzagalli, Nitschke, & Putnam, 2002; J. P. Hamilton & Gotlib, 2008), au niveau du système limbique (W. C. Drevets, 1998; Xia et al., 2004) et du cortex préfrontal.

4.5.3 Altération des structures corticales du circuit des émotions dans la dépression

Mikhailova et al, (1996) ont étudié l'implication des deux hémisphères cérébraux dans la reconnaissance des émotions faciales. Les résultats ont mis en évidence un effet de latéralisation de la présentation du stimulus sur le degré de perte de reconnaissance. L'hémisphère droit aurait une supériorité pour la reconnaissance des émotions positives (Bryson, McLaren, Wadden, & MacLean, 1991; Hugdahl, Iversen, Ness, & Flaten, 1989). Par contre, il semblerait que la reconnaissance des émotions négatives soit sous le contrôle des deux hémisphères (Hugdahl et al., 1989). Pour que ces modifications soient effectives, il faut que les émotions soient présentées au centre du champ visuel permettant une intégration de l'information par les deux hémisphères cérébraux (Mikhailova & Sushko, 1993).

Le processus d'analyse des émotions faciales est sous le contrôle de zones corticales spécifiques qui sont : la zone préfrontale ventromédiale – la zone orbito-frontale – le gyrus fusiforme – le gyrus temporal inférieur – le gyrus occipital – l'amygdale – le striatum ventral – l'hippocampe – et le noyau dorsomédial du thalamus (Kohler et al., 2003; Lawrence et al., 2004). L'amygdale semble jouer un rôle dans le traitement rapide et perceptuel des expressions faciales alors que le COF serait responsable de leur traitement lorsqu'elles ont attiré à des émotions de récompense ou de punition. La zone préfrontale et ventromédiale est impliquée dans le ressenti des

émotions et leur traitement en fonction des connaissances préalables des sujets. L'amygdale joue le rôle le plus important et surtout avec les valences négatives, particulièrement la peur (Adolphs, 2001).

Diverses études post-mortem réalisées chez le sujet dépressif ont mis en évidence une réduction de la densité et du nombre de cellules gliales dans l'amygdale, le gyrus cingulaire antérieur et le cortex orbito-frontal (Cotter, Mackay, Landau, Kerwin, & Everall, 2001; W. C. Drevets, 1998; Ongur, Drevets, & Price, 1998) et le CPFDLD (Rajkowska, Halaris, & Selemon, 2001; Rajkowska et al., 1999). Des études par imagerie ont montré une réduction du volume dans le cortex préfrontal (Coffey et al., 1993; Goodwin et al., 1997; Keightley et al., 2003), dans le cortex orbito-frontal (Bremner et al., 2002), dans le gyrus cingulaire antérieur (Botteron, Raichle, Drevets, Heath, & Todd, 2002; W. C. Drevets et al., 1997), dans l'hippocampe (Bremner et al., 2000; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999), le putamen (Husain et al., 1991), le noyau caudé (Krishnan et al., 1992) et l'amygdale (Sheline, Gado, & Price, 1998). D'autres études ont montré une baisse du métabolisme cérébral dans le cortex préfrontal dorsolatéral et dorsomédial (Baxter et al., 1989; Bench, Friston, Brown, Frackowiak, & Dolan, 1993; Buchsbaum et al., 1997; Soares & Mann, 1997), mais une augmentation dans le cortex ventromédial (W. C. Drevets et al., 1992).

Des anomalies toucheraient la totalité du circuit des émotions et de la récompense (W. C. Drevets, 1998, 2000, 2001; W. C. Drevets et al., 1997; Wayne C. Drevets & Raichle, 1998; W. C. Drevets et al., 1992) avec une modification du flux sanguin cérébral dans l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, le striatum ventral, l'insula antérieur et le cortex préfrontal (Beauregard et al., 1998; W. C. Drevets, 2000). Surguladze *et al.* (2005) ont analysé par IRMf les réponses neuronales à la présentation d'expressions faciales négatives et positives chez des sujets dépressifs. Les résultats ont mis en évidence une augmentation du flux sanguin dans le putamen gauche, le gyrus parahippocampique gauche, l'amygdale, et dans le gyrus fusiforme droit pour des expressions exprimant la tristesse. Certaines études d'imagerie ont révélé que l'amygdale serait responsable du biais de négativité chez les sujets dépressifs (Fu et al., 2004; Sheline et al., 1998; Sheline et al., 1999). En effet, il y aurait une corrélation positive entre le métabolisme de l'amygdale et la sévérité de l'humeur dépressive (Abercrombie et al., 1998; W. C. Drevets et al., 1992). Les sujets dépressifs présenteraient une baisse de l'activation du striatum ventral (Lawrence et al., 2004) et une baisse d'activité dans le cortex préfrontal médian, le cortex orbito-frontal et l'hippocampe lors de l'évaluation des émotions de tristesse et de colère (E. Lee, Kang, Park, Kim, & An, 2008). Les différents types d'émotions exprimées par les stimuli entraînent une activation ou une désactivation

de ces zones corticales (M. L. Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003). Ces zones atteintes dans la dépression (Figure 10) auraient un rôle dans la régulation des émotions et participeraient au développement et au maintien du trouble dépressif (Beauregard, Paquette, & Levesque, 2006; Davidson et al., 2002; Johnstone et al., 2007) (Tableau 10). La sévérité de la dépression serait corrélée négativement à l'activation du gyrus fusiforme droit lors de la présentation d'expressions positives (S. Surguladze et al., 2005).

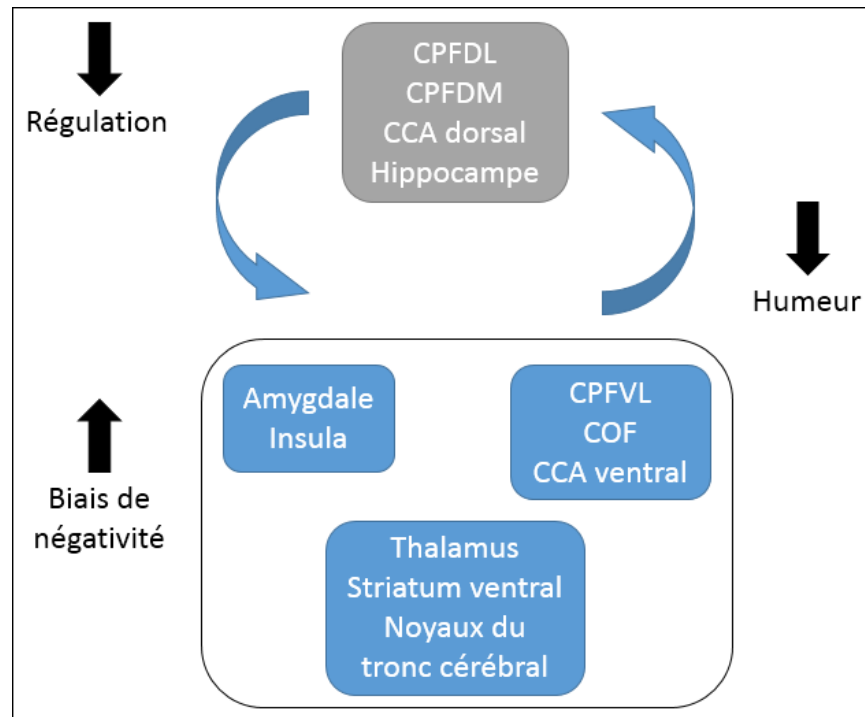


Figure 10: Modèle schématique des structures corticales responsables des troubles émotionnels de perception et de comportement chez les sujets atteints de dépression, adapté de Phillips et al. (2003). La réduction du volume des structures corticales telles que l'amygdale (en bleu sur le schéma) peut entraîner une diminution de la gamme des émotions et augmenter le rôle de l'amygdale dans la perception des émotions négatives. L'altération des structures corticales dans les régions frontales et médiales (en gris sur le schéma) serait responsable de la diminution des capacités de régulation des émotions ce qui entraînerait une humeur dépressive.

En conclusion, on observe une augmentation des réponses neuronales pour les émotions de tristesse et inversement pour les émotions de joie dans les régions qui sont responsables du traitement des émotions chez les patients souffrant de dépression.

Tableau 5: Atteintes structurelles et fonctionnelles en lien avec les processus d'identification, de production et de régulation des émotions dans la dépression.

Identification de la signification émotionnelle	Production de comportements et d'états affectifs	Efforts de régulation des états affectifs	Symptômes
<p><u>Atteintes structurelles:</u> Réduction du volume de l'amygdale et du striatum ventral.</p> <p><u>Atteintes fonctionnelles:</u> Augmentation de l'activité de l'amygdale, de l'insula antérieure, de striatum ventral et du thalamus lors de la présentation de stimuli émotionnel durant un épisode dépressif majeur.</p>	<p><u>Atteintes structurelles:</u> Réduction du volume du gyrus cingulaire antérieur subgénual.</p> <p><u>Atteintes fonctionnelles:</u> Augmentation de l'activité du gyrus cingulaire antérieur S et du cortex préfrontal ventromédial durant un épisode dépressif majeur.</p>	<p><u>Atteintes structurelles:</u> Réduction du volume des régions préfrontales et de l'hippocampe.</p> <p><u>Atteintes fonctionnelles:</u> Baisse de l'activité des cortex préfrontal dorsomédial et dorsolatéral durant un épisode dépressif majeur.</p>	<p>Présence d'une gamme affective restreinte.</p> <p>Biais de perception négatif des informations à valence émotionnelle positive résultant de l'humeur dépressive et de l'anhédonie.</p>

Cependant d'autres facteurs sont à prendre en compte tels que la prise de médicaments et la résolution des paramètres d'acquisition en IRMf qui peuvent jouer un rôle sur les différences obtenues lors des acquisitions (Fu et al., 2004; Harmer et al., 2009; Sheline et al., 2001).

Pour résumer, la présence de biais cognitifs tels que les biais attentionnels envers des stimuli spécifiques serait à même de participer au développement et au maintien des symptômes rencontrés dans les états dépressifs, et aux difficultés d'interaction sociale observées dans cette population. L'interaction entre les modifications des performances cognitives liées à l'avancée en âge et les perturbations associées à la dépression complexifient l'analyse des performances cognitives chez le sujet âgé déprimé. Les données encore fragmentaires concernant ces perturbations, notamment concernant les processus d'inhibition, la vitesse psychomotrice et le traitement de l'information doivent conduire au développement de recherches complémentaires. Peu de travaux ont proposé une analyse intégrative de la cognition et du traitement de l'information à valence émotionnelle chez le sujet dépressif âgé. L'analyse des performances oculomotrices peut être envisagée comme stratégie

d'exploration non invasive des troubles attentionnels et cognitifs retrouvés chez les personnes âgées dépressives. Les techniques d'*eye-tracking*, par l'étude des fixations visuelles notamment, permettent de qualifier les biais attentionnels grâce à la mise en relation de la position de l'œil et de la position de la stimulation. L'homme se caractérise par un nombre important de mouvements oculaires en raison de l'anatomie de l'œil. En effet, nous possédons une bonne acuité en vision centrale, mais une acuité médiocre en vision périphérique d'où la nécessité de bouger les yeux. Ces mouvements sont permis par la coordination des muscles extraoculaires qui mobilisent les yeux en fonction des stimulations sensorielles. Nous allons ci-après étudier les caractéristiques sensorielles et motrices fondamentales qui déterminent la mise en mouvements des yeux et qu'il est nécessaire de connaître afin de pouvoir évaluer l'impact de la dépression sur ces caractéristiques.

II. L'étude des mouvements oculaires

1 LE SYSTEME VISUEL

Les connaissances concernant le système visuel sont très développées tant sur le plan anatomique que fonctionnel. L'étude des mouvements oculaires (MO) permet de comprendre plus en détail le système de contrôle moteur et les interactions entre les différentes structures corticales. L'homme effectue environ 150 000 MO par jour (Yarbus, 1967) et présente également des MO durant la nuit (Giannoccaro, Antelmi, & Plazzi, 2013). L'œil a pour fonction de recevoir et de transformer les vibrations électromagnétiques de la lumière en influx nerveux qui vont être transmis ensuite au cerveau. Deux grands types de propriétés permettent d'analyser les caractéristiques d'un objet visuellement perçu (Ungerleider & Mishkin, 1982). Les propriétés spatio-temporelles ou extrinsèques nous renseignent sur sa localisation spatiale, son orientation, sa direction et la vitesse de son éventuel déplacement. Les propriétés intrinsèques englobent la taille de l'objet, sa couleur, sa forme et sa texture. Ces deux catégories d'informations sont reçues par la rétine et sont acheminées via des relais sous-corticaux aux aires visuelles corticales. De là, elles sont transmises aux aires corticales dites associatives puis finalement aux aires corticales motrices. Le long de ce trajet, l'information spatiale initialement captée par la rétine subit différents traitements afin de permettre la production de comportements adaptés en réponse à cette information.

1.1 ANATOMIE DE L'ŒIL

L'œil est l'organe de la vision (Figure 11). Il forme une sphère d'environ 2.4 cm de diamètre, d'une masse d'environ 7 grammes et d'un volume de 6.5 cm³. Il est complété vers l'avant par une autre demi-sphère d'environ 11 mm de diamètre, la cornée.

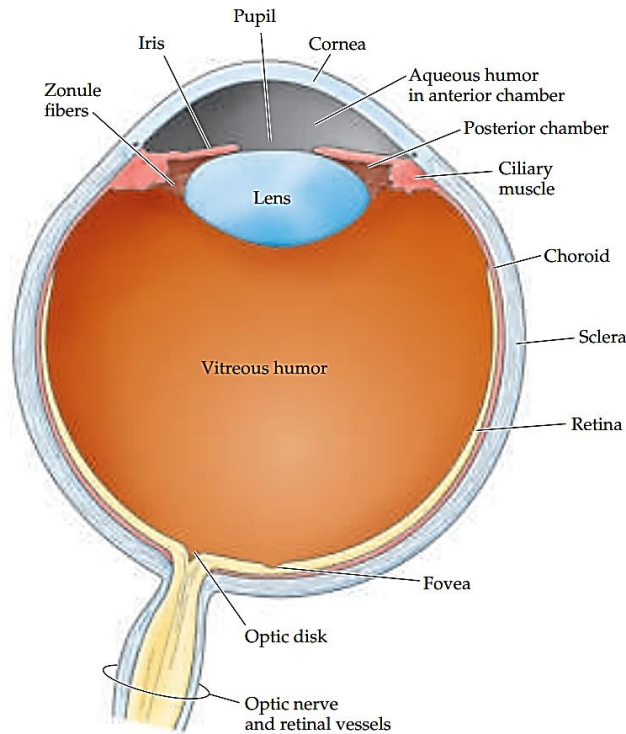


Figure 11: Anatomie de l'œil humain (Purves, 2008)

L'œil est constitué de trois membranes: la sclérotique, la choroïde et la rétine, et de trois milieux transparents: l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. Les membranes, hétérogènes et opaques (sauf pour la cornée) sont à la périphérie de l'œil. En revanche, les milieux transparents et homogènes sont au centre de l'œil, garantissant l'acheminement des rayons lumineux à l'écran rétinien.

Les globes oculaires permettent la convergence des rayons lumineux vers la rétine, et son centrage sur la fovéa. Les globes oculaires peuvent effectuer des mouvements de latéralité (abduction et adduction), de verticalité (abaissement ou élévation), de rotation (externe ou interne) permettant à l'œil d'explorer l'environnement avec précision.

1.2 LA RETINE

Tapissant le fond de l'œil, la rétine visuelle (ou nerveuse) est le lieu de traduction du message lumineux venant de l'extérieur en signaux nerveux envoyés au cerveau. Il s'agit d'un tissu neuronal

très fin (de 0.1 à 0.5 mm d'épaisseur) qui fait partie du système nerveux central. Elle est organisée en 8 couches de cellules principales dont la couche des cellules photosensibles comprenant la couche des photorécepteurs et la couche granuleuse externe, la couche granuleuse interne et la couche des cellules ganglionnaires. Ces trois couches représentent les cellules nerveuses de la rétine, reliées entre elles et ayant chacune une fonction précise.

La couche la plus profonde par rapport à l'arrivée de la lumière est, paradoxalement, la couche des cellules photosensibles, aussi appelées photorécepteurs ou cellules sensorielles. La lumière doit donc traverser la rétine avant de pouvoir atteindre les photorécepteurs, sensibles à la lumière. Cette couche comporte environ 130 millions de cellules photosensibles différentes, dénommées selon leur forme (Figure 12):

- Les bâtonnets, au nombre de 120 millions, constituent environ 95% de ces cellules responsables de la vision nocturne, et ne sont sensibles qu'à la différence entre obscurité et lumière car plusieurs dizaines de bâtonnets ne sont liés qu'à une seule fibre du nerf optique. Par contre, ils ont la plus grande sensibilité, et sont par cela adaptés à de faibles quantités de lumière. Ils sont absents de la fovéa et se logent à la périphérie de l'œil.
- Les cônes, cellules sensorielles plus grandes, forment les 5% restants des photorécepteurs. Les cônes sont responsables de la vision diurne, et permettent la discrimination des couleurs. Les cônes sont présents en majorité au niveau de la "tache jaune", dans la région centrale de la rétine. Au milieu de celle-ci se trouve la **fovéa**, une légère dépression où sont présents uniquement des cônes, très serrés, et où les autres couches sont rejetées à la périphérie, pour laisser pénétrer la lumière plus facilement. La vision est à ce niveau plus précise, plus détaillée et plus sensible aux mouvements que sur le reste de la rétine. C'est d'ici que provient la plupart de l'information visuelle arrivant au cerveau (Figure 13).

La papille est dépourvue de photorécepteurs, et forme donc une tache aveugle (Figure 14). Ceci n'entraîne pourtant pas de problème visuel, grâce à une compensation de la part du cerveau.

Grâce à cette organisation en couches, l'information subit un premier traitement au niveau rétinien pour être ensuite véhiculée vers le cerveau en plusieurs étapes.

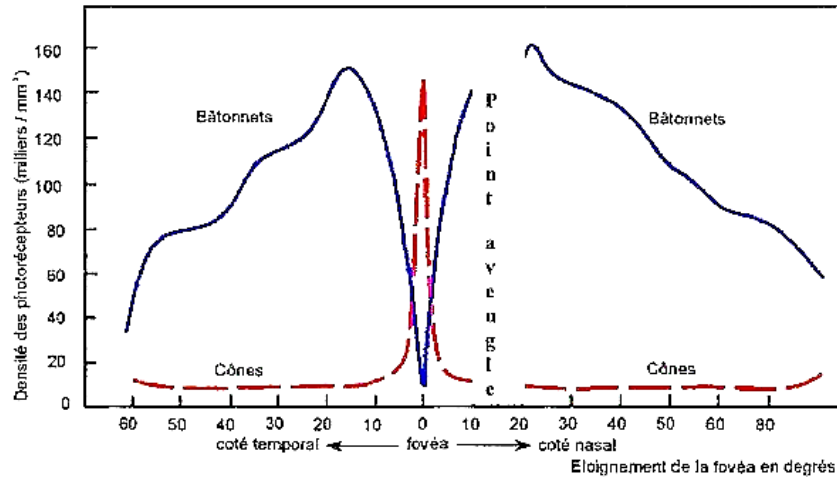


Figure 12: Distribution des cônes et des bâtonnets sur la rétine (Purves, 2008)

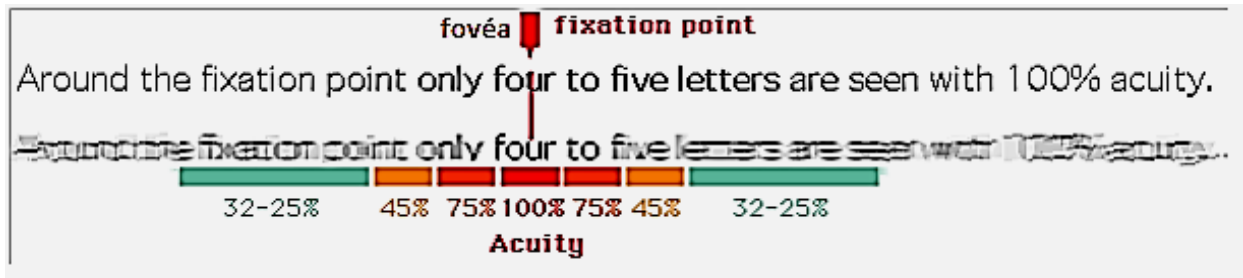


Figure 13: Acuité du champ visuel humain lors de la lecture (Hunziker, 2006)

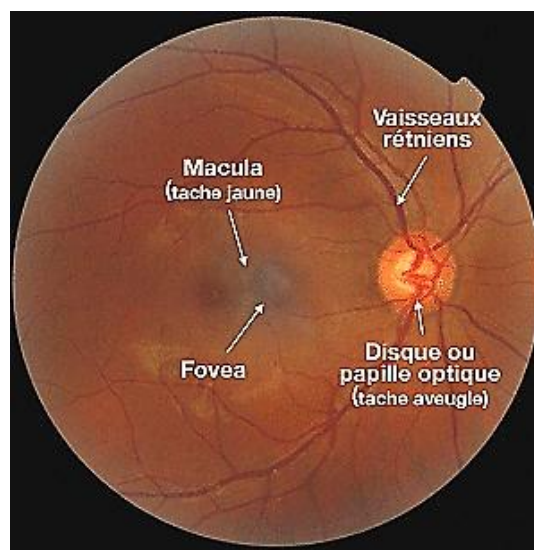


Figure 14: Surface de la rétine vue par un ophtalmoscope (Purves, 2008).

1.3 LES VOIES ET CENTRES VISUELS

Elles comprennent les nerfs optiques, le chiasma optique, les bandelettes visuelles et les voies optiques intracérébrales.

On peut considérer qu'il existe deux grandes voies de projection au niveau du cerveau (Figure 15):

- La voie géniculostriée qui permet l'élaboration d'une image du monde regardé, c'est la voie de la conscience visuelle. Les corps genouillés latéraux (CGL) assureraient la vision du mouvement, des couleurs et des détails. On leur attribue également un rôle de filtrage et de multiplication de l'information.
- La voie tectopulvinarienne dont le rôle principal est le repérage rapide des cibles visuelles par la programmation des saccades dans le colliculus supérieur et la stabilisation des images sur la rétine dans le pulvinar. Elle coordonne également les mouvements de la tête et des yeux.

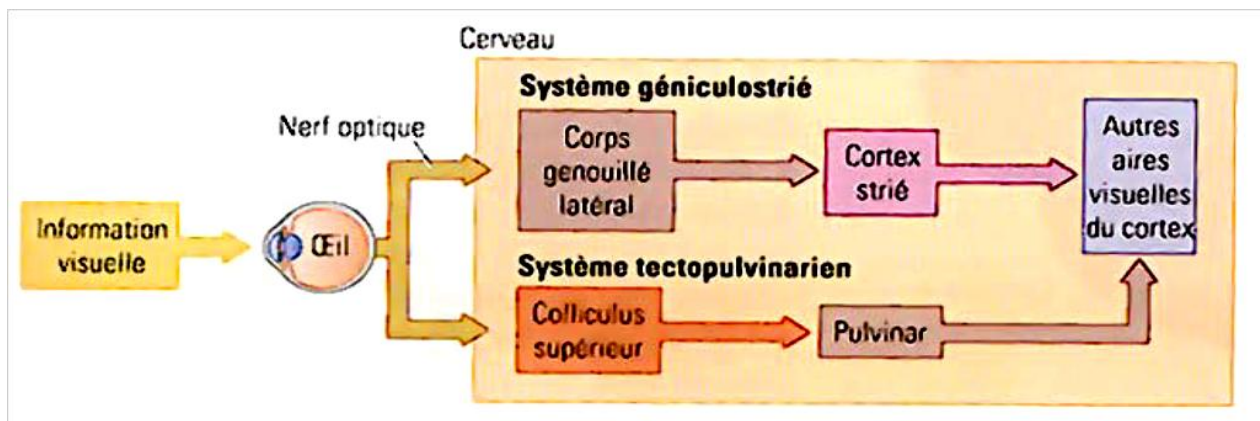


Figure 15: Voies visuelles de l'homme (Purves, 2008)

Les radiations optiques relient les CGL au cortex visuel (Figure 16) situé dans la région postérieure dite occipitale. Ils occupent une petite partie de chaque lobe occipital et une zone plus étendue à la surface médiane. Les signaux provenant du champ visuel gauche aboutissent dans le lobe droit et inversement.

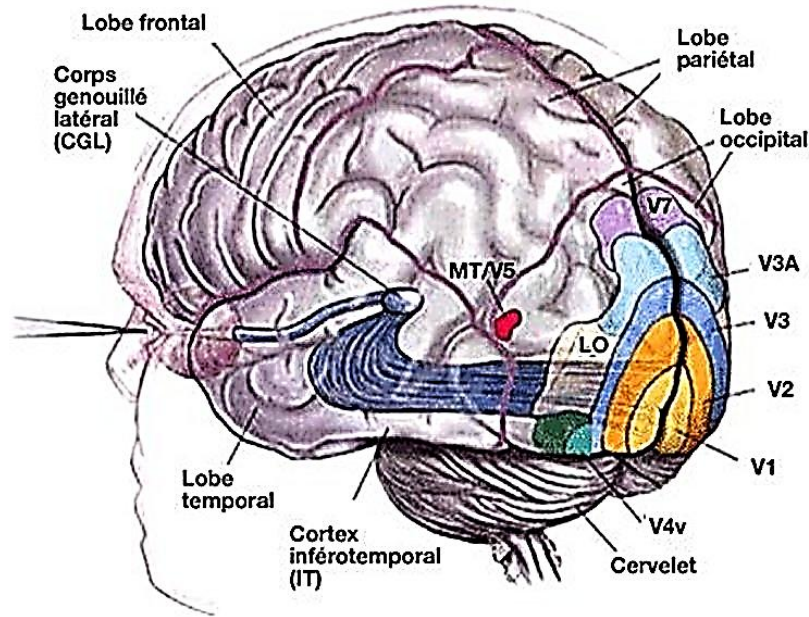


Figure 16: Répartition des différentes aires visuelles (Purves, 2008)

Chaque aire du cortex visuel assurerait une fonction particulière dans la vision tout en étant en interconnexion l'une avec l'autre (Tableau 6)

Tableau 6: Les différentes aires du cortex visuel et leurs fonctions

Cortex visuel	Aire de Brodmann	Fonction
V1	17	Détection du mouvement
V2	18 - 19	Localisation des objets
V3	19	Reconnaissance des formes
V4	19	Traitement des couleurs
V5	19	Perception de l'orientation des mouvements

Les globes oculaires sont mobilisés par 6 muscles oculomoteurs (4 muscles droits et 2 muscles obliques) sous le contrôle de 3 nerfs oculomoteurs (III, IV, VI). Il existe un contrôle central de l'oculomotricité au niveau des centres nucléaires (noyaux oculomoteurs) mais aussi à un niveau internucléaire et à un niveau supranucléaire. Les noyaux oculomoteurs n'entrent jamais en activité de façon spontanée. Ils génèrent le signal de commande des muscles concernés pour satisfaire à un besoin visuel exprimé par un centre cortical d'un niveau supérieur volontaire ou réflexe:

- Centre des mouvements volontaires: Le centre des mouvements volontaires se situe dans le cortex frontal (pied de la deuxième circonvolution frontale).
- Voie des réflexes psycho-optiques: Ces réflexes sont liés à la vision et nécessitent de la part du sujet un minimum d'attention. Ce sont des réflexes à trajet long passant par le cortex. Ces réflexes se produisent par exemple lorsqu'une stimulation lumineuse va se produire en périphérie du champ visuel entraînant un mouvement des yeux et de la tête en direction de la cible.
- Voie des réflexes courts: Les MO sont sous la dépendance de facteurs très nombreux en plus de ceux déjà étudiés (mouvements de la tête, position du corps, ouïe mais également incitations proprioceptives des muscles oculaires eux-mêmes). De plus, ils doivent être en contact avec le système sympathique car la qualité de la vision dépend de l'état général du sujet. Il s'agit par exemple de la génération de MO en direction d'une cible bruyante surprenant le sujet (réaction d'alerte).
- Centres supra nucléaires: Ces centres transforment les ordres de mouvements venus des centres supérieurs en ordres destinés à chaque muscle. Ces centres commandent les mouvements de verticalité, de latéralité, de convergence et de divergence. Les noyaux de ces centres (noyaux de Perlia et Edinger-Westphall) sont localisés en avant de la substance grise périaqueducule centrale, située dans le même plan que le CS.

III. Corrélats neuronaux des mouvements oculaires

Les structures impliquées dans la vision peuvent être altérées au cours du vieillissement normal (Spear, 1993), mais aussi dans diverses pathologies psychiatriques telles que la dépression ou le trouble bipolaire (Armstrong & Olatunji, 2012). La description anatomo-fonctionnelle de ces structures va permettre d'avoir une meilleure compréhension du fonctionnement du système visuel et permettra de faire le lien avec les différentes pathologies qui peuvent les altérer. Cependant, la majeure partie de ces études a été menée sur l'animal, en particulier le singe, et ce n'est qu'avec les nouvelles techniques actuelles (IRM, TEP, eye-tracking) que l'étude chez l'homme est devenue possible (Gaymard, Ploner, Rivaud, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1998; Grill-Spector & Malach, 2004; Horn & Leigh, 2011; C. Pierrot-Deseilligny, Milea, & Muri, 2004; Rucker, 2010). Ces études ont permis de révéler les structures corticales et sous corticales en lien avec les performances oculomotrices (Figure 17)

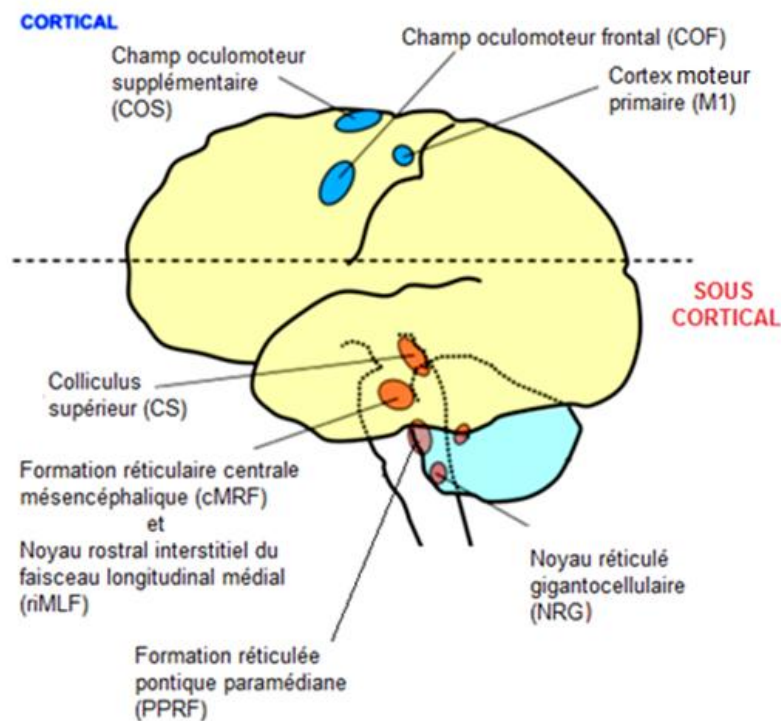


Figure 17: Localisation des structures corticales et sous-corticales en jeu dans les mouvements oculaires. (C. Pierrot-Deseilligny, Muri, Ploner, Gaymard, & Rivaud-Pechoux, 2003)

1 STRUCTURES CORTICALES

1.1 CHAMP OCULOMOTEUR FRONTAL

Le champ oculomoteur frontal (COF) est une zone corticale clé dans le contrôle des MO. Il est localisé dans le gyrus précentral (Paus, 1996) entre le sillon ventral et le sillon précentral et est en lien direct avec le colliculus supérieur (CS) (Huerta, Krubitzer, & Kaas, 1986, 1987). Il se divise en COF dorsomédian, et en COF latéral (Lobel et al., 2001). Le COF est en lien avec d'autres structures corticales telles que le colliculus supérieur, la formation réticulée, le noyau caudé, la substance noire pars reticulata (SNps) et le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL). Des recherches ont mis en évidence que les neurones du COF déchargent en même temps que les MO (T. A. Knight & Fuchs, 2007). Cette zone possède trois types de cellules (Bruce & Goldberg, 1985). Les cellules visuelles sensorielles répondent à l'apparition d'un stimulus dans leurs champs récepteurs. Les cellules motrices s'activent avant la réalisation d'une saccade. Enfin les troisièmes, visuo-motrices, jouent le rôle des deux autres types de cellules. Le COF est essentiel à la sélection visuelle, indépendamment de la nécessité de générer les commandes motrices des saccades (Muggleton, Juan, Cowey, & Walsh, 2003). Le COF peut également être divisé en fonction des types de neurones qui le composent. Les neurones de type I ($2/3$ du total de neurones) joueraient un rôle dans les mécanismes d'inhibition, et les neurones de type II ($1/3$ du total de neurones) participeraient aux saccades (J. D. Schall, 2004). Le COF jouerait un rôle particulier dans le contrôle des saccades volontaires et participerait à la formation du signal de poursuite visuelle (MacAvoy, Gottlieb, & Bruce, 1991; Rivaud, Muri, Gaymard, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1994). Cette zone aurait également un impact sur la préparation et le déclenchement des saccades en entraînant le désengagement du point central de fixation. Elle agirait aussi sur la suppression des saccades réflexes (Cornelissen et al., 2002) et sur les performances des saccades prédictives (Rivaud et al., 1994).

1.2 CHAMP OCULOMOTEUR SUPPLEMENTAIRE

Le champ oculomoteur supplémentaire (COS) est localisé dans la paroi interne du cortex frontal, principalement dans le sillon précentral, (Grosbras, Lobel, Van de Moortele, LeBihan, &

Berthoz, 1999). Le COS est connecté avec d'autres zones corticales en lien avec les MO telles que le COF, le CPFDL, le CS et le cortex pariétal postérieur (CPP). La stimulation du COS produit dans deux tiers des cas des mouvements combinés de la tête et des yeux (L. L. Chen & Walton, 2005) et dans le tiers restant des mouvements de la tête en absence de déplacement du regard (L. L. Chen & Walton, 2005). Cette zone serait impliquée dans la coordination œil-mains (Petit et al., 1996) et participerait à l'initiation, la planification et l'exécution des saccades volontaires. Elle permettrait également le codage de l'information motrice pour les tâches faisant l'objet d'un entraînement avant la phase de test (J. D. Schall, 1991).

1.3 CHAMP OCULOMOTEUR PARIETAL ET CORTEX PARIETAL

Le champ oculomoteur pariétal (COP) est localisé dans le sulcus intrapariétal (Muri, Iba-Zizen, Derosier, Cabanis, & Pierrot-Deseilligny, 1996). Cette zone est liée au COF (Cavada & Goldman-Rakic, 1989), au CS par la voie parieto-tectale (Lynch, Graybiel, & Lobeck, 1985) et au tronc cérébral. Le COP se divise en deux aires extrastriées situées à la limite du cortex pariétal postérieur (CPP), l'aire temporale médiane et l'aire temporale supérieure mnésiale (Komatsu & Wurtz, 1988; Newsome, Wurtz, & Komatsu, 1988). Le réseau inférieur du cortex pariétal (CP) se divise en 3 zones. Les zones pariétales supérieure, postérieure et inférieure centrale seraient actives dans la tâche d'antisaccades, et la zone pariétale antérieure inférieure serait active dans les tâches de prosaccades et d'antisaccades (Connolly, Goodale, DeSouza, Menon, & Vilis, 2000). Le réseau supérieur du CP est subdivisé en 3 parties. La région moyenne serait activée dans la tâche d'antisaccades et lors du pointage de la cible. Les régions moyenne et antérieure seraient actives lors de la réalisation des tâches de prosaccades et d'antisaccades et seraient également impliquées dans le pointage du stimulus. Enfin, les régions antérieure et latérale seraient actives dans l'ensemble des conditions précédentes (Connolly et al., 2000). Le CP est un carrefour stratégique entre les structures impliquées dans l'intégration visuo-spatiale et celles participant à l'élaboration des commandes motrices nécessaires aux déplacements des yeux (Wardak & Duhamel, 2004) de manière réflexe (Muri et al., 1996). Il permet d'assurer la continuité de la représentation spatiale entre les déplacements successifs du regard (Duhamel, Colby, & Goldberg, 1992) et participe au mécanisme de poursuite visuelle (Komatsu & Wurtz, 1988; Newsome et al., 1988). Des lésions de faible intensité de cette zone pourraient provoquer une légère augmentation du temps de latence des saccades (Lynch & McLaren, 1989). L'aire latérale

intrapariétale (LIP) située dans le CPP aurait également un rôle majeur lors de la réalisation de MO et servirait d'interface entre les différentes zones sensorielles et motrices responsables des MO (Colby & Goldberg, 1999). Cette aire aurait des projections (Blatt, Andersen, & Stoner, 1990) dirigées vers les couches internes du CS (Pare & Wurtz, 2001), du cortex frontal et en particulier vers le COF, COS et le CPFDL (J.D. Schall, 1997). La LIP serait impliquée dans les mécanismes d'attention en relation avec les MO (Colby, Duhamel, & Goldberg, 1996; Gottlieb, Kusunoki, & Goldberg, 1998) et dans les processus de transformation sensori-motrice de l'information visuelle (transformation des coordonnées visuelles en coordonnées motrices).

1.4 CORTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL

Le CPFDL est localisé dans le gyrus frontal moyen correspondant à l'aire de Brodmann n° 46. Cette zone joue un rôle majeur de coordinateur des MO par ses interactions avec les autres zones corticales impliquées dans les mouvements des yeux (C. Pierrot-Deseilligny, Muri, Ploner, Gaymard, Demeret, et al., 2003). En effet cette zone reçoit des afférences du CPP jouant un rôle dans les mécanismes attentionnels et du cortex cingulaire antérieur (CCA) en lien avec les processus motivationnels. De même, le CPFDL envoie des efférences en direction du COF et du COS qui participent à l'exécution des saccades, mais également en direction du CS qui dirige la commande motrice des MO. Cette zone joue un rôle spécifique dans le contrôle des MO au niveau de l'inhibition des saccades reflexes (antisaccades) (DeSouza, Menon, & Everling, 2003; Guitton, Buchtel, & Douglas, 1985), des tests de mémoire spatiale à court terme (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989; Muri et al., 1996) et des saccades prédictives (E. Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005). Cependant, la vitesse des saccades n'est pas affectée par une lésion de cette zone (C. Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, & Agid, 1991).

2 STRUCTURES SOUS-CORTICALES

2.1 NOYAU RETICULE GIGANTOCELLULAIRE

Le noyau réticulé gigantocellulaire (NRG) se situe dans la formation réticulée au niveau médian. Une étude menée en 2004 (Quessy & Freedman, 2004) a montré qu'une stimulation électrique du NRG entraînerait des mouvements horizontaux au niveau de la tête, mais n'aurait pas d'influence particulière sur les mouvements saccadiques. Cette structure reçoit des informations de coordination motrice en lien avec le CS, la formation réticulée centrale mésencéphalique (cMRF) et le noyau vestibulaire (Cowie, Smith, & Robinson, 1994).

2.2 FORMATION RETICULEE CENTRALE MESENCEPHALIQUE

Située au niveau central de la formation réticulaire, la cMRF semble jouer un rôle dans la génération des saccades oculaires. Le cMRF projette sur les zones corticales des MO, sur les neurones prémoteurs générateurs de saccades (Scudder, Moschovakis, Karabelas, & Highstein, 1996) et sur le noyau oculaire (Ugolini et al., 2006). Le cMRF reçoit des afférences du CS, du COF et du COS. Lorsque cette zone est stimulée au niveau dorsal, on observe des saccades avec des amplitudes indépendantes de la position initiale de l'œil. Par contre, une stimulation au niveau du noyau ventral provoquerait une saccade qui est dépendante de la position initiale de l'œil (B. Cohen, Matsuo, Fradin, & Raphan, 1985).

2.3 FORMATION RETICULEE PONTIQUE PARAMEDIANE ET NOYAU ROSTRAL INTERSTITIEL DU FAISCEAU LONGITUDINAL MEDIAL

La formation réticulée pontique paramédiane (PPRF) et le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médial (riMLF) sont situés dans la formation réticulée et contiennent des neurones moteurs responsables de la génération des saccades horizontales (PPRF) et verticales (riMLF) (Sparks, 2002).

2.4 COLLICULUS SUPERIEUR

Le CS joue un rôle majeur dans les MO (King, 2004; Sparks, 2002). Le CS est une structure sous-corticale bilatérale située dans la partie supérieure des tubercules quadrijumeaux dans le mésencéphale. Il se divise en deux parties ayant chacune des fonctions distinctes. Le CS dorsal contient des neurones répondant à l'apparition de cibles visuelles et joue un rôle dans le déclenchement des saccades (Mays & Sparks, 1980). Les couches ventrales du CS contiennent 4 types de cellules différentes. Les cellules de fixation jouent un rôle dans les fixations et la poursuite visuelle, les cellules phasiques s'activent au démarrage des saccades, les cellules d'accumulations initient les saccades et enfin les cellules quasi-visuelles entraînent une réponse oculomotrice lors de la présence d'un stimulus dans le champ visuel (Mays & Sparks, 1980; Munoz & Wurtz, 1995; Schiller, 1972; Schiller & Stryker, 1972). Le CS semble être lié au cervelet mais également à la région du tronc cérébral contenant les groupes de neurones codant pour les dernières étapes de la commande vers les muscles de l'œil (Huerta et al., 1986).

2.5 CERVELET

Le cervelet est un organe d'intégration qui coordonne et module les mouvements. Deux parties du cervelet jouent un rôle dans le contrôle des MO (Leigh & Zee, 2006). Le cervelet vestibulaire est impliqué dans le réflexe vestibulo-oculaire. Le vermis dorsal et la partie postérieure du noyau fastigial, jouent un rôle dans la précision des saccades. Le cervelet aurait également une action lors de la poursuite lente visuelle.

2.6 RECAPITULATIF DES AIRES ET CIRCUITS CORTICAUX DE LA MOTRICITE OCULAIRE

Les mécanismes corticaux mis en jeu dans la réalisation des MO sont très nombreux, complexes et en étroite relation. Les MO nécessitent des ajustements précis et rapides afin d'obtenir une réponse adéquate à une stimulation visuelle. D'une manière générale, le cortex frontal est très important dans l'oculomotricité (Dursun, Burke, Andrews, Mlynik-Szmid, & Reveley, 2000), de même que le cortex pariétal et les régions médiotemporales (Grosbras, Lobel, & Berthoz, 2004).

La figure 18, issue d'un article de Charles Pierrot-Deseilligny (2004), résume les interactions entre les différentes aires et circuits corticaux de l'oculomotricité. Une synthèse des différentes fonctions de ces aires est proposée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Structures cérébrales centrales impliquées dans le contrôle des mouvements oculaires

Zones corticales ou sous corticales	Fonction	Localisation
Champ oculomoteur frontal (COF)	Déclenchement des saccades volontaires	Gyrus précentral
Cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)	Inhibition des saccades réflexes Mémoire spatiale à court terme Prédiction de la réponse (saccades anticipées)	Entre le sillon précentral et le sillon frontal supérieur
Champ oculomoteur supplémentaire (COS)	Programme moteur	Sillon pré-frontal supérieur
Cortex cingulaire antérieur (CCA)	Aspect motivationnel	Partie antérieure du cortex, recouvre le corps calleux
Colliculus supérieur (CS)	Fonction motrice	
Cortex pariétal postérieur (CPP)	Intégration visuo-spatiale	
Champ oculomoteur pariétal (COP)	Déclenchement des saccades réflexives	Sulcus intrapariétal
Aire latérale intrapariétale (LIP)	Traitement spatial et attentionnel Déclenchement des saccades	Cortex pariétal postérieur
Formation réticulée centrale mésencéphalique (cMRF)	Génération des saccades oculaires	Centre de la formation réticulée
Formation réticulée pontique paramédiane (PPRF)	Génération des saccades horizontales	Formation réticulée
Noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médial (riMLF)	Génération des saccades verticales	Formation réticulée
Cervelet	Précision des saccades Réflexe vestibulo-oculaire Poursuite lente	

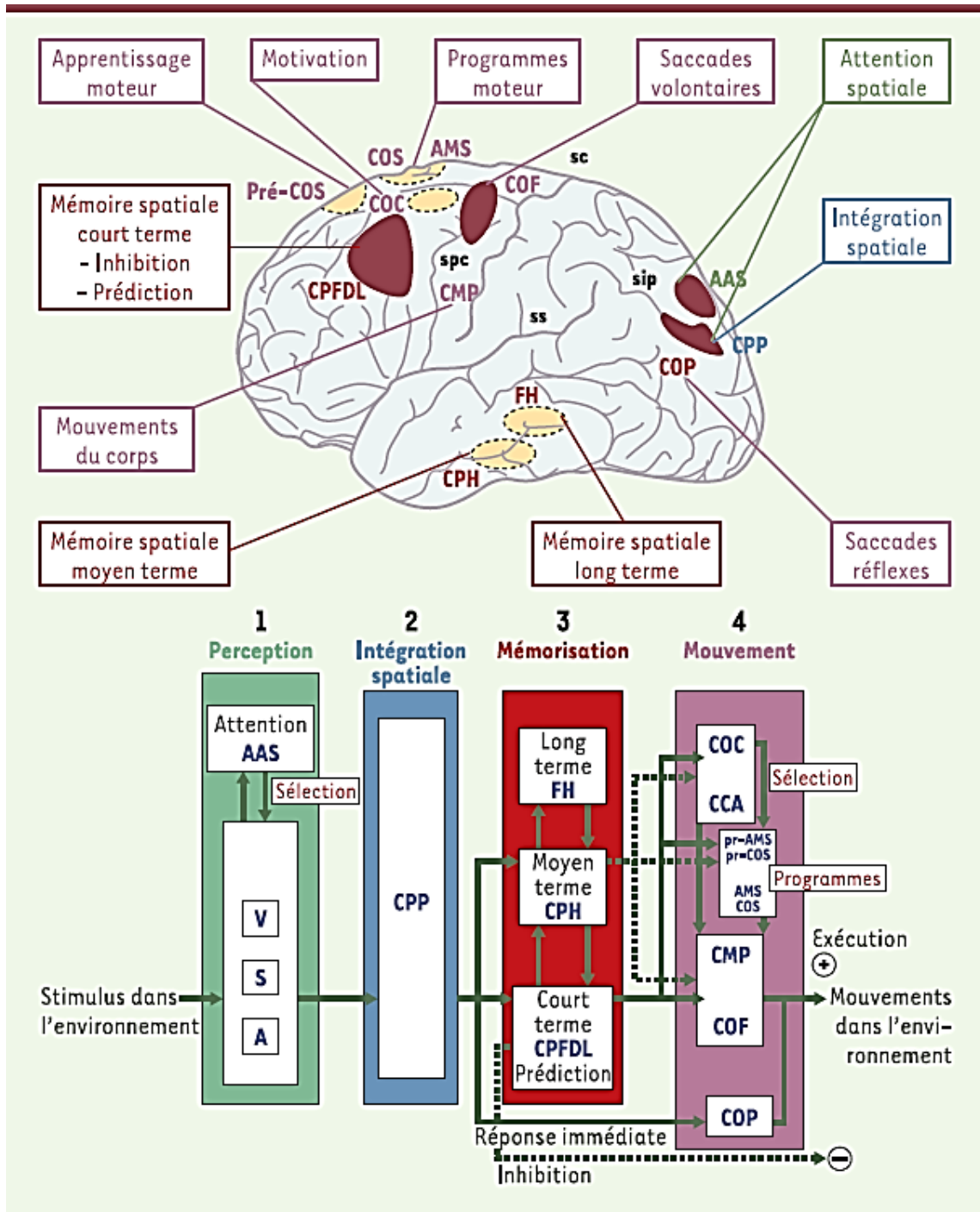


Figure 18: Aires et circuits corticaux de l'oculomotricité (Reproduction avec l'autorisation de Charles Pierrot-Deseignilly, 2004). A: aires primaires de l'audition; S: aires primaires de la sensibilité; V: aires visuelles; AAS: aire attentionnelle du lobule pariétal supérieur; CPP: cortex pariétal supérieur; COP: champ oculomoteur pariétal; CPFDL: cortex préfrontal dorsolatéral; CPH: cortex parahippocampique; FH: formation hippocampique; CCA: cortex cingulaire antérieur; COC: champ cingulaire oculomoteur; AMS: aire motrice supplémentaire; COS: champ oculomoteur supplémentaire; pré-AMS: l'aire prémotrice supplémentaire; pré-COS: pré-cortex oculomoteur supplémentaire; CMP: cortex moteur primaire; COF: cortex oculomoteur frontal; sc: sillon central; sip: sillon intrapariétal; spc: sillon précentral; ss: scissure sylvienne.

IV. Les techniques d'enregistrement des mouvements oculaires

1 PROCEDE MECANIQUE

Les premiers « Eye-tracker » furent construits à la fin des années 1800 et la première étude portant sur les saccades date de 1879. Emile Javal (1906) étudia les mécanismes de la lecture et montra qu'elle nécessitait une succession de saccades et de fixations et non pas un glissement lent du regard. Cet auteur inventa le premier appareil à compter les saccades. Il s'agissait d'une sorte de stéthoscope posé sur la rétine et composé d'un tube en caoutchouc collé à la cornée et relié à un tambour contenant une membrane en ébonite qui avait la propriété de vibrer lors des saccades permettant ainsi de les compter. Cette découverte remit en cause toutes les théories précédentes qui affirmaient que nous procédions à une exploration de l'environnement sous la forme d'un balayage lisse afin de rechercher les informations pertinentes. Pour Javal, le cerveau procéderait à la combinaison des images visuelles reçues lors des fixations. Ces travaux ont soulevé un certain nombre de questions sur les processus de lecture qui ont été explorés au cours des années 1900, en parallèle au développement des nouvelles technologies d'eye tracking.

Edmund Burke Huey fut le premier à concevoir un appareil d'enregistrement des MO. Cet appareil, bien que très invasif, permit de montrer le premier enregistrement physique des MO lors de la lecture. Grâce à ce mécanisme, on obtint le premier enregistrement des MO qui permit de mettre en évidence les saccades (lignes blanches sur la figure 19) et les fixations (points blancs sur la figure 19) qui se produisent lors de la lecture.

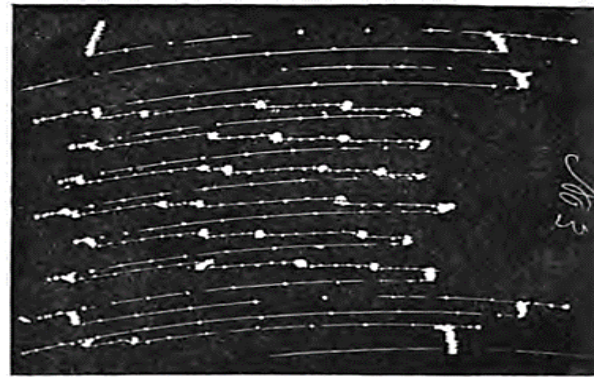


FIG. 2.
Specimen Curve of 'Spark' Record.

Figure 19: Premier tracé mettant en évidence les saccades (traits blancs) et les fixations (points blancs) (Huey, 1908).

Les résultats de cette étude ont montré que la première fixation d'une ligne n'est pas souvent sur le premier mot, mais sur le deuxième voire le troisième. De même que la dernière fixation ne se retrouve pas sur le dernier mot lu. Cette étude a démontré que les processus de lecture ne nécessitaient que la fixation de 20% à 70% des mots d'une ligne et que la lecture ne correspondait pas à un simple processus de lecture mot-à-mot (Huey, 1908).

2 LE PHOTOCHRONOGRAPHE

Allen Ross Diefendorf et Raymond Dodge, en 1908, furent les premiers à étudier les MO dans les pathologies psychiatriques (Diefendorf & Dodge, 1908). Allen R. Diefendorf étudia les réactions oculomotrices dans la dépression, la manie, la démence, l'hébétéphrénie, l'épilepsie et chez une population « d'imbéciles ». Il utilisa lors de la réalisation de ces expérimentations le premier appareil photographique destiné à enregistrer les MO, le photochronographe (Figure 20). Ensuite les photographies obtenues étaient visualisées en utilisant le principe du tachyscope (Figure 21) afin de visualiser les différents MO.



Figure 20: Le photochronographe de Diefendorf (1997) et Dodge (Diefendorf & Dodge, 1908)

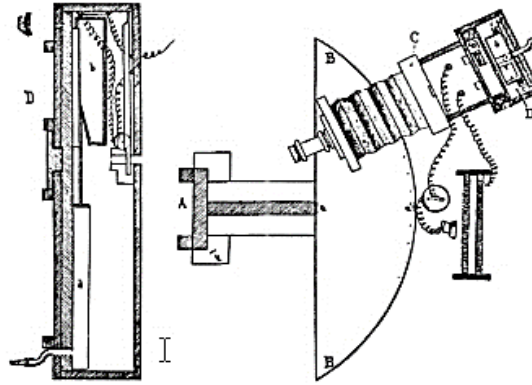
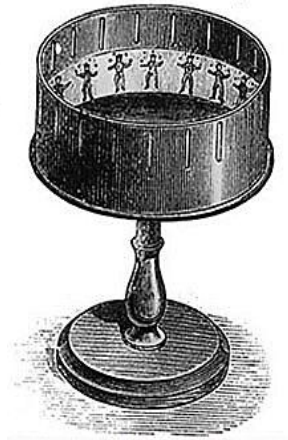


Figure 21: Le Tachyscope (Rossell,



Les résultats de cette étude parurent dans la revue *Brain* en 1908 (Diefendorf & Dodge, 1908) et mirent en évidence les mouvements oculaires de base chez l'homme : les saccades – la poursuite visuelle – les mouvements compensateurs – la convergence.

Un autre principe photographique consistait à éclairer la cornée de manière indirecte et à enregistrer la réflexion de cette lumière sur une ligne verticale afin de mesurer les mouvements de l'œil.

3 PROCEDURES AVEC LENTILLE

Le premier procédé consistait à poser une lentille avec une surface plane sur l'œil entraînant la réflexion d'un faisceau lumineux et permettant ainsi de calculer sa position.

Un autre procédé plus utilisé est la magnéto-oculographie ou galvanométrique (Young & Sheena, 1975). Une lentille contenant une bobine d'induction était posée sur l'œil (Figure 22). Ensuite la personne était placée dans une cage magnétique permettant de repérer les variations de potentiels électriques induits par les mouvements de la lentille de contact (Figure 23). Cette technique est très précise temporellement et spatialement mais présente l'inconvénient d'être très contraignante et invasive.

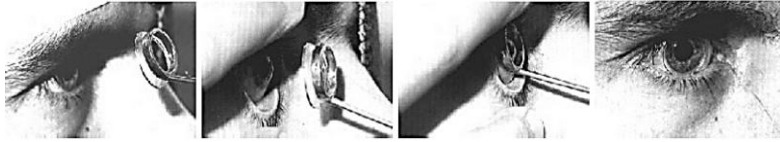


Figure 22: Lentille avec bobine d'induction (Leigh & Zee, 2006).



Figure 23: Cage magnétique (Leigh & Zee, 2006)

4 ÉLECTRO-OCULOGRAPHIE

L'électro-oculographie (EOG) se base sur le principe que les mouvements oculaires vont générer un potentiel électrique. La partie antérieure de l'œil (cornée) est chargée positivement et la partie postérieure (rétine) est chargée négativement. Les mouvements de l'œil vont entraîner des variations de potentiels électriques enregistrés par des électrodes placées autour de l'œil (Figure 24 et 25).



Figure 25: Placement des électrodes EOG (Métrovision)

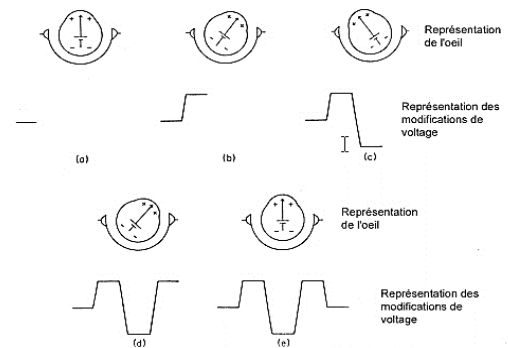


Figure 24: Exemple de potentiel EOG en fonction de la position de l'œil (Métrovision).

Cette technique possède une bonne résolution temporelle mais une faible résolution spatiale. De plus ce matériel est relativement invasif et ne permet principalement que l'enregistrement des MO horizontaux qui possèdent une plus grande amplitude de mouvement. L'EOG est fréquemment

utilisée dans l'étude des *rapid eye movements* (REM) qui ont lieu lors du sommeil paradoxal (Fenn & Hursh, 1934).

5 PROCEDE LUMINEUX

C'est à partir de 1948 que les techniques modernes d'analyse des MO furent développées. Hartridge et Thomson (1948) développèrent le premier eye-tracker placé sur la tête (*head-mounted*) (Figure 26) qui fut perfectionné par la suite par Mackworth et Thomas (1962) (Figure 27).

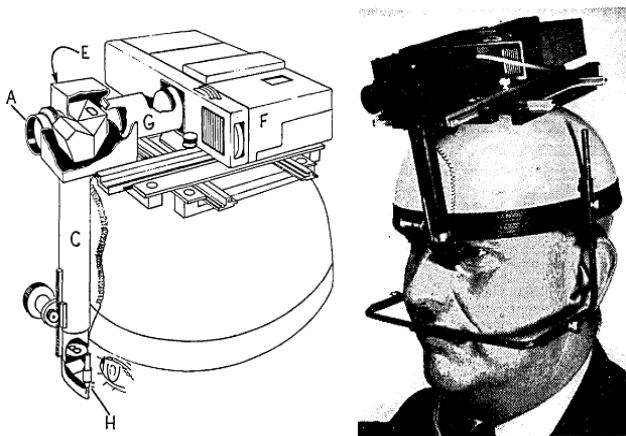


Figure 26: Premier “head-mounted eye-tracker” (Hartridge et Thomson, 1948).

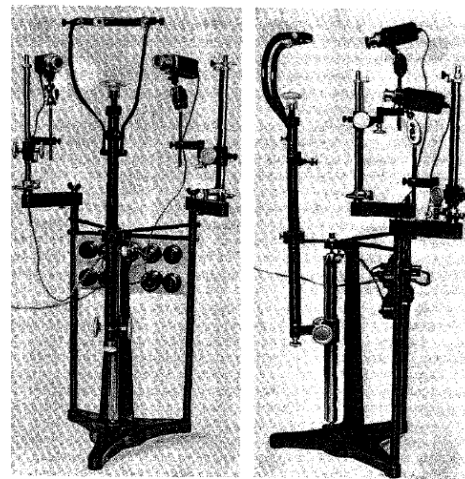


Figure 27: Eye-tracker de Mackworth et Thomas (1962)

6 L'EYE-TRACKER MODERNE

6.1 LES PRINCIPES DE BASE

La principale méthode utilisée depuis les années 1990 se base sur le principe de réflexion cornéenne (RC) et pupillaire (RP) (Figure 28). L'utilisation de la RC a permis d'améliorer la précision spatiale en permettant de compenser les petits mouvements de la tête. Un rayon infrarouge (longueur d'onde de 900nm) indolore et invisible est projeté sur l'œil pour permettre la distinction de

la pupille et de la fovéa. L'œil réfléchit la lumière dans la même direction que celle-ci pénètre. Sur les enregistrements, la pupille peut apparaître noire (*dark pupil*) ou blanche (*white pupil*) en fonction de l'axe d'enregistrement des MO (respectivement non coaxial et coaxial) et du lieu d'émission de la lumière infrarouge. La détection de ces deux points permet de calculer le vecteur RP-RC qui permet d'obtenir avec précision les coordonnées de la position de l'œil dans un repère fixe telle qu'une grille de calibration. Ces coordonnées permettent par la suite d'extrapoler avec précision tous les mouvements de l'œil dans ce repère.

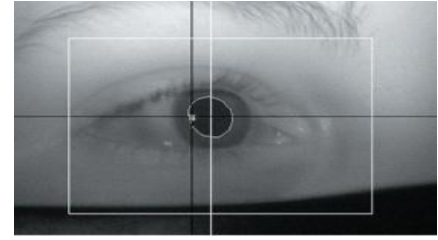


Figure 28 : Réflexion pupillo-cornéenne (Holmqvist et al., 2011).

RP : croix blanche, RC: croix noire

6.2 LA FREQUENCE D'ECHANTILLONNAGE

La fréquence d'échantillonnage de l'appareil exprimée en Hertz (Hz) est une propriété importante dans l'analyse des MO. En effet, plus la vitesse d'échantillonnage de l'appareil est grande, plus l'enregistrement des MO sera précis (Figure 29). Le choix de la fréquence va donc dépendre des paramètres d'études à mesurer. Les fréquences peuvent varier de 30 Hz (système lunette) à 2000 Hz (système monoculaire) avec une division entre les *low speed* et *high speed* systèmes évalués à 250 Hz. Par exemple, un eye-tracker fonctionnant à 30 Hz permet d'étudier simplement l'orientation du regard lors de vidéo, alors qu'un eye-tracker ayant une fréquence d'échantillonnage supérieure à 500 Hz permet de faire de l'analyse pupillaire ou des micro-saccades.

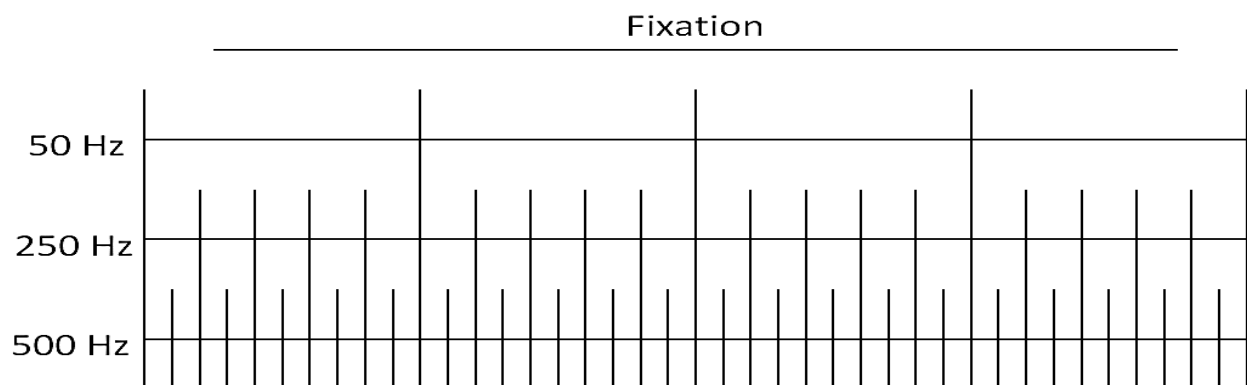


Figure 29: Fixations hypothétiques enregistrées à des fréquences d'échantillonnage de 50, 250 et 500Hz. Adapté de Holmqvist (2011).

6.3 L'ACCURACY ET LA PRECISION

L'*accuracy* de l'eye-tracker correspond à la différence entre la position réelle du regard et la position du regard enregistré par l'appareil et exprimée en degré d'angle visuel. La précision correspond à la capacité de l'eye tracker de reproduire cette mesure (Figure 30). Un bon enregistrement nécessite un appareil ayant une bonne *accuracy* et une bonne précision. L'*accuracy* peut aller de 0.25° à 1° d'angle visuel en fonction des appareils. Elle est très importante pour les études utilisant des zones d'intérêt car elle permet d'évaluer avec précision la position et la localisation du regard de la personne. Classiquement, cette zone se limite à la taille de la fovéa soit 1.5° à 2° d'angle visuel représentant environ une zone de 2 cm^2 lorsque le sujet se trouve à environ 70 cm de la cible. Pour obtenir de bonnes mesures, la précision d'un eye-tracker doit être $\leq 0.5^\circ$ d'angle visuel représentant une surface de moins de 1 cm^2 à 70 cm de distance. Par ailleurs la distance optimale de placement du sujet pour les enregistrements se situe entre 55 cm et 70 cm. De nombreux facteurs peuvent modifier l'*accuracy* tels que la couleur de l'œil, le port de lunette, et autres (Holmqvist et al., 2011). La précision joue un rôle important pour la mesure des saccades et des fixations. Pour le calcul des variables telles que les microsaccades, il est nécessaire d'avoir une précision très élevée. Cette mesure peut être influencée par le matériel lui-même au niveau *hardware* et *software* (Holmqvist et al., 2011).

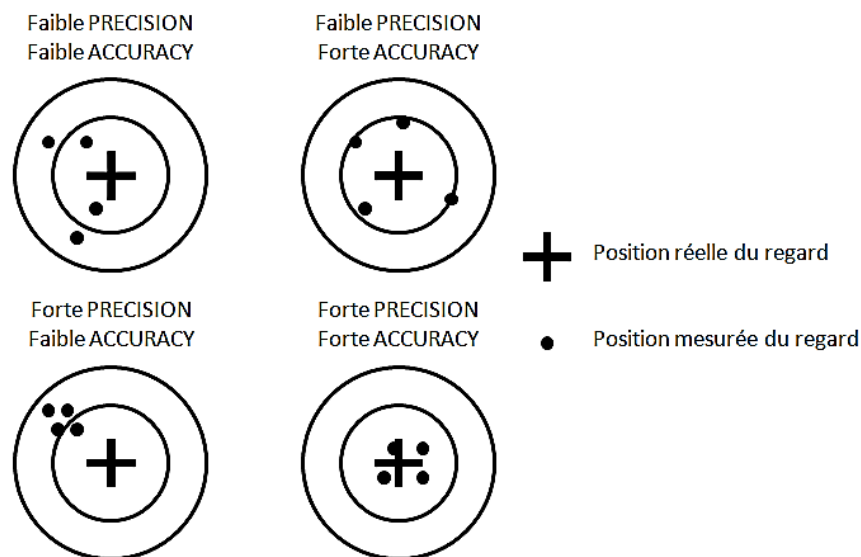


Figure 30: Définition de la précision et de l'*accuracy* de l'eye-tracker. Adapté de Holmqvist (2011)

6.4 LE TEMPS DE REACTION DE L'EYE-TRACKER

Il s'agit du temps mis par l'*eye-tracker* pour enregistrer le déplacement des yeux. Il est très important d'avoir des temps de réaction courts afin d'obtenir un enregistrement fidèle des mouvements (figure 31) correspondant au regard de la personne (Holmqvist et al., 2011). Il est en moyenne < 4 ms mais peut parfois être inférieur à 2 ms pour les *eye-tracker* les plus performants permettant ainsi d'enregistrer les mouvements les plus rapides.

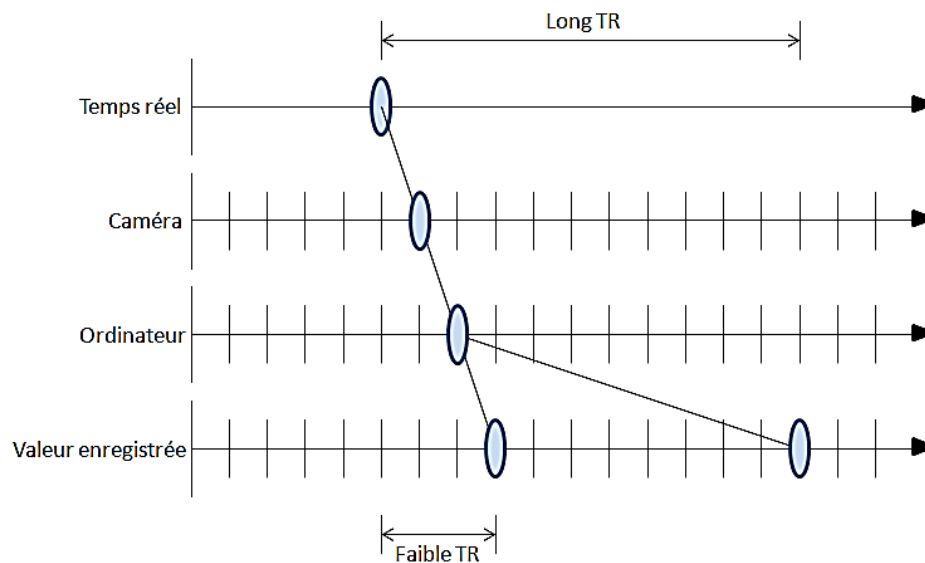


Figure 31: Temps de réaction réel, capturé par la caméra, transféré à l'ordinateur puis enregistré dépendant des capacités de l'eye-tracker. Adapté de Holmqvist (2011). TR : Temps de réaction

6.5 DIFFERENTS TYPES D'EYE-TRACKER

Il existe 3 principaux types d'*eye-tracker* basés sur l'enregistrement du RC (Holmqvist et al., 2011). Classiquement, ils se composent d'une lumière infrarouge (IR) pour illuminer l'œil ainsi que d'une caméra pour enregistrer le reflet de l'œil. Dans certains cas, il est possible de retrouver une caméra permettant d'enregistrer le champ visuel.

Le premier type est appelé *static eye-tracker*. Le système d'illumination IR et d'enregistrement se retrouve sur une table face au sujet qui, lui, peut être soit placé dans une mentonnière (*head-mounted*) soit la tête libre (*remote*) (Figure 32). L'utilisation de systèmes de contentions permet d'avoir de meilleurs enregistrements des MO. Les systèmes à tête libre compensent de manière automatique les mouvements de la tête afin que les MO mesurés soient calculés à partir d'un



Figure 32: *Remote eye-tracker (SMI)*

repère fixe. Cependant, ce matériel possède une moins bonne qualité et une plus grande variabilité dans les données enregistrées car il existe des imperfections dans les modèles qui évaluent le regard durant les mouvements de la tête. La connaissance de la position de la tête permet d'augmenter la précision et l'accuracy. Ce système est classiquement utilisé pour l'étude de stimuli présentés sur un écran d'ordinateur.

Le second type est appelé *free head-mounted eye-tracker*. Dans ce système, la caméra et le système d'illumination IR se trouvent fixés sur la tête, placés soit sur un casque ou directement intégrés dans la structure d'une paire de lunettes (Figure 33). Une caméra supplémentaire permet l'enregistrement de la scène. Ce mécanisme possède l'avantage de donner au participant un maximum de liberté dans ses mouvements. La plus grande partie de ces systèmes



Figure 33: *"Free head-mounted eye-tracker" (SMI)*

enregistre les MO par l'intermédiaire d'un miroir et de nouveaux systèmes avec des caméras plus petites. Actuellement les systèmes à miroir possèdent une meilleure qualité d'enregistrement que les systèmes *remote*. Le système utilisé au CHU est un système à mentonnière avec une caméra fixe déportée qui permet l'enregistrement des mouvements oculaires par l'intermédiaire d'un miroir. Ce système de la société *Applied Science Laboratory* (ASL®) est le système ASL EYE-TRAC® 6 avec une caméra H6 enregistrant à une fréquence de 120Hz.

Le troisième type serait une fusion des deux premiers types d'eye-tracker permettant de fusionner les bénéfices des deux systèmes (tête libre + qualité d'enregistrement), mais aucun appareil actuel ne fournit cette combinaison.

V. Comment mesurer les mouvements oculaires ?

1 LES MOUVEMENTS OCULAIRES PRINCIPAUX

1.1 LE SYSTEME SACCADIQUE

C'est en 1919 que Raymond Dodge fut le premier à distinguer les saccades des autres types de MO (Dodge, 1919). Il définit la saccade par sa fonction qui consiste à positionner les yeux sur une information visuelle, et particulièrement le centre de la rétine ou encore fovéa. La saccade est très rapide (jusqu'à $800^\circ/\text{s}$) et de faible durée (jusqu'à 150 ms). La saccade a pour objectif de déplacer les points de fixations où va être réalisé le traitement de l'information visuelle. Durant l'exécution d'une saccade, l'image va défiler rapidement sur la rétine ce qui entraîne une perception réduite de cette image. Ce phénomène, appelé suppression saccadique, n'annule pas entièrement le traitement de l'information visuelle (Castet, 2010).

Les saccades peuvent être de plusieurs types (Bahill & Troost, 1979). Les saccades réflexes apparaissent de manière automatique en réponse à l'apparition d'un stimulus dans le champ visuel. Les saccades volontaires sont effectuées par le sujet de manière intentionnelle afin d'explorer et d'analyser l'environnement. Par exemple, Yarbus (1967) a montré que l'analyse d'images se traduit par une suite de fixations et de saccades dirigées vers les informations pertinentes en fonction de la consigne donnée (Figure 34). Par exemple, lors de l'exploration de l'image dans la condition n°3, nous observons que l'estimation de l'âge des sujets a nécessité une focalisation du regard sur les visages des personnes afin de pouvoir l'estimer. Par contre, il peut exister des facteurs saillants dans les images qui peuvent avoir un impact sur les MO et entraîner leur focalisation tels que la luminosité, l'orientation ou encore la couleur (Deubel, 1989). L'étude de Yarbus (1967) a également montré que la zone la plus porteuse d'informations correspondait au pourtour de l'objet analysé.

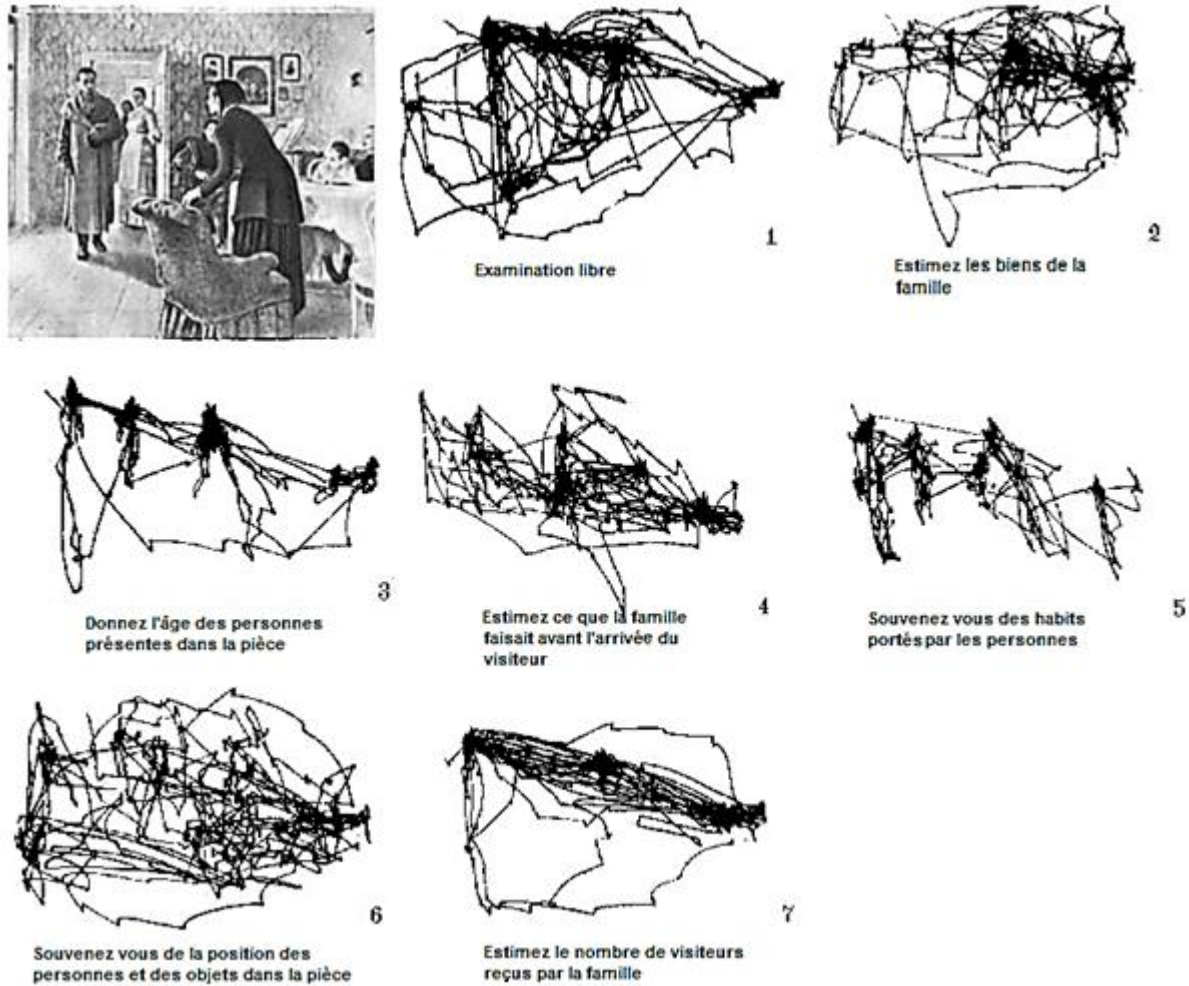


Figure 34: Exploration visuelle d'une image en fonction des différentes consignes pendant une durée de 3 minutes (Yarbus, 1967).

Différents paramètres peuvent être étudiés lors de la réalisation des saccades (Figure 35):

- **Le temps de réaction** : Il correspond au temps compris entre le temps d'apparition du stimulus et le début de la saccade permettant de placer la fovéa sur l'information à analyser. Il est en moyenne estimé entre 180 et 220 ms. Ce paramètre permet de différencier les deux types de saccade décrits plus haut. Les saccades volontaires ont généralement un temps de réaction plus élevé que les saccades réflexes (Alahyane et al., 2007) mais une meilleure précision (Lemij & Collewyn, 1989). Les saccades ayant un temps de réaction inférieur à 80 ms sont appelées saccades anticipées ou expresses (Fischer & Ramsperger, 1984) et

entraînent des erreurs de fixation. Les performances à ce test sont également dépendantes de la consigne de la tâche (Figure 35).

- Le paradigme *step* : dans cette condition, il n'y a pas de temps d'attente entre la disparition et l'apparition d'une nouvelle cible. Ce paradigme permet d'évaluer le temps de réaction classique dans une tâche réflexe, la vitesse des saccades et leur précision.
- Le paradigme *gap* : dans cette condition, un temps fixe est ajouté entre la disparition et l'apparition de la nouvelle cible. L'addition du temps d'attente, variable selon les études, met en jeu les saccades réflexes et entraîne classiquement une diminution du TR voir même des saccades anticipées par rapport au paradigme *step*.
- Le paradigme *overlap* : dans cette condition, la nouvelle cible va apparaître en même temps que la cible déjà présente qui va disparaître au bout de quelques secondes. Ce paradigme fait appel aux saccades réflexes et permet d'évaluer leur initiation, vitesse et précision.

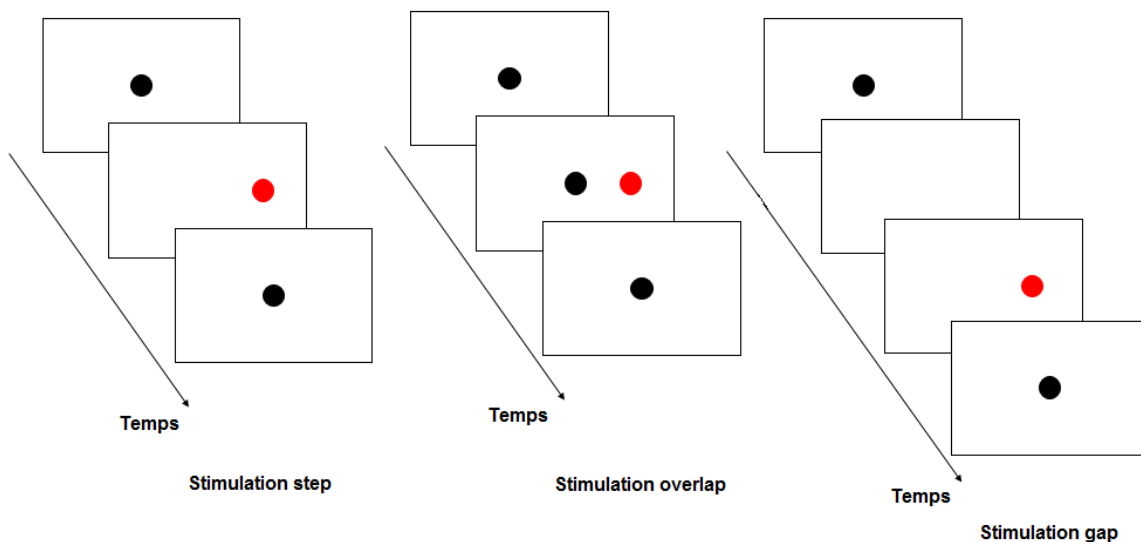


Figure 35: Paradigmes expérimentaux

- La précision : Il existe différentes dénominations pour ce paramètre qui sont l'amplitude ou le gain (Figure 36). Le gain est calculé comme étant la différence entre la position finale et la position initiale de l'œil divisée par l'excentration de la cible (Leigh & Zee, 2006). Lorsque le gain est égal à 1, on considère que la saccade a permis de fixer la cible avec précision. Si le gain est < 1 , la saccade est dite **hypométrique** c'est-à-dire qu'il y a eu une fixation avant la

cible qui a nécessité un ajustement pour l'amener au niveau de la fovéa. A l'inverse, si le gain est > 1 , la saccade est dite **hypermétrique** c'est-à-dire qu'il y a eu une fixation après la cible qui a également nécessité un ajustement. Des saccades hypométriques sont présentes lorsque l'amplitude de la cible dépasse 10° et hyperméttriques lorsqu'elle est inférieure à 4°

- La **vitesse** et la **durée**: Elle peut correspondre à la vitesse moyenne ou à la vitesse maximum (pic de vitesse) exprimé en $^\circ/\text{s}$ (Figure 36). Il existe une relation entre la vitesse des saccades et leur amplitude. Plus l'amplitude de la saccade est grande, plus le pic de vitesse est important. Cette relation s'appelle *main sequence* ou séquence principale (Bahill, Clark, & Stark, 1975). La durée de la saccade est également en lien avec l'amplitude, il existe une relation linéaire entre ces deux paramètres. La durée de la saccade augmente et, avec, son amplitude. Ces deux paramètres permettent d'évaluer les phases d'accélération et de décélération des MO exprimées en $^\circ/\text{s}^2$.

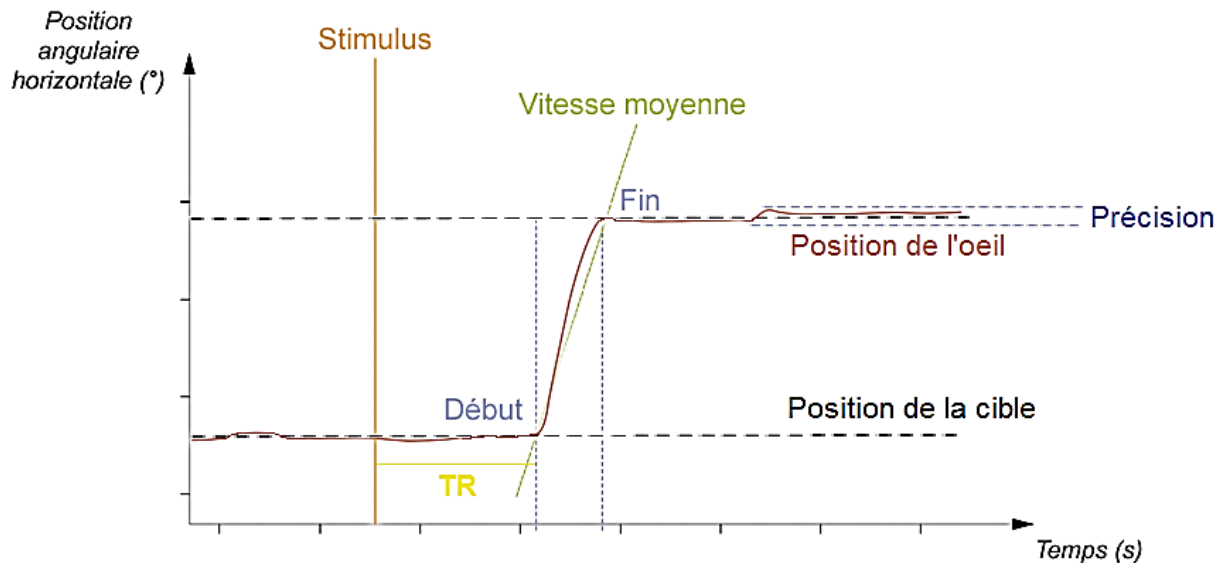


Figure 36: Visualisation des différents paramètres étudiés sur un enregistrement de mouvements oculaires (tracé issu des données de nos études). TR : Temps de Réaction.

Les saccades sont indissociables des fixations. En effet, les saccades servent à positionner la fovéa au niveau de l'information à analyser. La durée moyenne d'une fixation se situe entre 200 et 300 ms. Il existe cependant des MO lors de la fixation qui ont pour rôle de faire varier la stimulation lumineuse sur la rétine afin d'éviter les mécanismes d'habituations au niveau des photorécepteurs de

la rétine provoquant un arrêt de la transmission de l'information visuelle jusqu'aux aires de traitement (Yarbus, 1967):

- La **dérive** est un déplacement lent et irrégulier des axes optiques afin de garder la cible sur la fovéa.
- Le **tremor** (tremblement) est un mouvement constant des yeux de faible amplitude mais de haute fréquence. Son rôle dans les MO n'a pas encore été démontré.
- Les **micro-saccades** sont des saccades de faibles amplitudes et de très courtes durées. Ce sont des mouvements involontaires dont le rôle n'est pas encore bien défini mais qui sembleraient participer au maintien de la netteté de sur la rétine.

1.2 LA POURSUITE VISUELLE

Les mécanismes de poursuite visuelle permettent de maintenir la vision nette d'un objet en mouvement dans l'environnement visuel. Ils reposent sur la génération de MO continus qui permettent de maintenir le regard sur la cible en mouvement (Dodge, 1919). Il s'agit d'un déplacement lent et conjugué des deux yeux. La poursuite visuelle peut être saccadée, c'est-à-dire qu'elle s'effectue par une succession de saccades, ou bien continue, c'est-à-dire que l'œil poursuit la cible sans effectuer de saccades. La poursuite lisse, c'est-à-dire sans saccades oculaires, permet de suivre des cibles visuelles allant à une vitesse angulaire maximum de 30 à 40°/s.

1.3 LES MOUVEMENTS DE VERGENCE

Il s'agit de mouvements des yeux ayant comme rôle de maintenir une vision nette en fonction de la distance à laquelle se trouve la cible visuelle. Ils se divisent en mouvements de convergences lorsque l'axe visuel se rapproche de l'œil, et en mouvements de divergences lorsque l'axe visuel s'éloigne de l'œil. Le *punctum proximum* est le point le plus proche à partir duquel on peut voir distinctement une image alors que le *punctum remotum* est le point le plus éloigné qu'un œil peut voir nettement.

L'ensemble de ces mouvements oculaires possède des caractéristiques de durée, d'amplitude et de vitesse qui sont spécifiques du mouvement effectué (Tableau 8).

Tableau 8: Valeurs moyennes de durées, d'amplitudes et de vitesses pour les principaux mouvements oculaires. Adapté de Holmqvist (2011) .

Type	Durée (ms)	Amplitude	Vitesse
Fixation	200-300	-	-
Saccade	30-150	4-20°	30-800°/s
Glissade	10-40	0,5-2°	20-140°/s
Poursuite lisse	-	-	10-30°/s
Micro-saccade	10-30	10-40'	15-50°/s
Tremor	-	< 1'	20'/s (pic)
Drift	200-1000	1-60'	6-25'/s

2 LES DIFFERENTS TYPES DE TACHES EVALUANT LES MOUVEMENTS OCULAIRES

Un nombre important de tâches évaluant les MO ont été créées afin d'évaluer les mécanismes corticaux atteints dans de nombreuses pathologies. Nous allons faire une synthèse des tâches les plus utilisées dans la littérature. Nous verrons également quels paramètres sont évalués au cours de ces tâches ainsi que les structures corticales auxquelles elles font appel. Du fait de l'absence de standardisation, plusieurs tâches peuvent avoir des terminologies différentes mais des consignes similaires.

2.1 LES TACHES DE PROSACCADES, DE SACCADES VISUELLES GUIDEES ET DE REFIXATION

Dans les tâches de prosaccades (PS), de saccades visuelles guidées (VGS) et de refixation, un stimulus apparaît au centre d'un écran, puis disparaît pendant qu'une cible visuelle apparaît en périphérie. Les participants reçoivent la consigne de fixer le plus rapidement et précisément possible la cible en périphérie. Suivant les conditions de présentation du point (*step – gap – overlap*), cette tâche va permettre d'évaluer l'intégrité du circuit de génération des saccades ainsi que son rôle dans les processus de déclenchement des saccades réflexes. Elle permettrait également l'étude des saccades

expresses ayant de très courts temps de latence (80 – 130 ms), l'évaluation de la capacité à supprimer les saccades réflexes et de tester la mémoire de travail visuo-spatiale (Leigh & Zee, 2006). Les mesures typiques enregistrées lors de la tâche de PS sont le temps de réaction, le taux d'erreur et l'amplitude de la saccade. Elles permettent d'obtenir les caractéristiques oculomotrices de base du sujet examiné. Les structures corticales associées à la réalisation et aux performances lors de la tâche de PS sont le CS, le COF (Gaymard et al., 1998), le cervelet et le CP (Ettinger et al., 2005; Leigh & Zee, 2006).

2.2 LA TACHE D'ANTISACCADES

Lors de la réalisation de la tâche d'antisaccades (AS), un stimulus est présenté au centre de l'écran puis disparaît en même temps qu'une cible visuelle périphérique apparaît. Les sujets reçoivent la consigne de regarder directement à l'opposé de cette cible (Everling & Fischer, 1998). La réalisation d'une AS correcte fait appel à des mécanismes en lien avec des processus automatiques (Theeuwes, Kramer, Hahn, & Irwin, 1998) : l'inhibition de la saccade réflexe en direction de la cible et l'exécution d'une saccade volontaire dans la direction opposée de la cible. Les performances à la tâche d'antisaccades sont caractérisées par une augmentation du temps de réaction et du nombre d'erreurs comparativement à la tâche de PS. Le temps de réaction et le nombre d'erreurs (reflétant le déficit d'inhibition) sont les mesures typiques évaluées lors de la réalisation de cette tâche. Ces deux mesures sont en lien avec les capacités cognitives du sujet et permettraient de quantifier le déficit d'inhibition (Currie & Ramsden, 1991). Le CPFDL (Crevits, Van den Abbeele, Audenaert, Goethals, & Dierick, 2005), le COF et le COS (Everling & Munoz, 2000) sont les zones corticales les plus actives au cours de la tâche d'AS. Le déficit d'inhibition est fréquemment associé aux dysfonctions des structures corticales situées au niveau frontal (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004).

2.3 LES TACHES DE SACCADES PREDICTIVES, ODDBALL TASK ET DE SELF-PACED SACCADE TASK

Au cours de ces tâches, les sujets ont pour consigne de suivre du regard une cible qui se déplace de manière régulière entre deux points de l'espace (classiquement à gauche et à droite d'un point central et pendant une même période de temps). Ces tâches évaluent la capacité du sujet à ajuster sa réponse oculomotrice à un stimulus visuel apparaissant de manière prédictive. Les paramètres couramment mesurés dans cette tâche sont le temps de réaction (généralement négatif du fait de l'anticipation) et le nombre de saccades anticipées (Bronstein & Kennard, 1987). Les saccades prédictives pourraient aider à évaluer les processus d'inhibition mis en place par le CPF DL lors des saccades réflexes.

2.4 TACHE DE SACCADÉS GUIDEES PAR LA MEMOIRE

Lors de la réalisation de la tâche de saccades mémorielles guidées (MGS), les sujets ont pour consigne de fixer un point au centre de l'écran. Durant cette fixation, une cible visuelle va apparaître en périphérie et le sujet ne doit pas effectuer de saccade vers cette cible. Après un temps variable, la cible périphérique va disparaître et le sujet a pour consigne d'effectuer une saccade en direction de la position de la cible qu'il a mémorisée. La précision de la saccade, le nombre d'erreurs et de saccades anticipées ainsi que le temps de réaction sont les paramètres les plus couramment étudiés dans la tâche de MGS. Ces paramètres sont utilisés pour explorer les altérations des ganglions de la base et des régions du lobe frontal impliquées dans les mécanismes de mémoire de travail. Les performances à la tâche de MGS sont associées au CPF DL et au COS (Ettinger et al., 2005).

2.5 LA TACHE DE POURSUITE VISUELLE LENTE ET LES TACHES *FOVEOFUGALE* ET *FOVEOPETALE*

Au cours de la tâche de poursuite visuelle lente (SPEM) et des autres tâches (*fovéofugale* et *fovéopétale*), les sujets reçoivent la consigne de suivre du regard une cible mouvante se déplaçant de manière constante ou sinusoïdale entre deux points de fixation. Les mesures classiques relevées dans la SPEM incluent le gain de poursuite (ratio de la vitesse de l'œil sur la vitesse de la cible), les saccades de rattrapage (employées lorsque la position du regard est en retard par rapport à la cible et qu'il est nécessaire d'augmenter la vitesse des MO pour combler le retard), les saccades anticipées et

les *square wave jerk* (petites paires de saccades allant dans des directions opposées et séparées par un intervalle de temps allant de 200 à 450 ms). L'analyse des performances à la tâche de SPEM est utilisée pour évaluer la qualité du système de poursuite visuelle, qui est fortement influencée par l'âge, le niveau d'attention et les traitements pharmacologiques (Leigh & Zee, 2006). Deux zones corticales jouent un rôle majeur dans les SPEMs, l'aire médiale temporale supérieure et le COF (Nuding, Ono, Mustari, Buttner, & Glasauer, 2008).

2.6 LA TACHE DE NO SACCADÉ.

Dans cette tâche, les sujets ont pour consigne de fixer leur regard sur un point au centre de l'écran. Le taux d'erreur d'inhibition est la principale mesure effectuée lors de cette tâche et il correspond au degré d'immobilité de l'œil. Les performances obtenues lors de la tâche de *no saccade* semblent être liées au DLPPC.

2.7 LES TACHES D'EXPLORATION VISUELLE LIBRE ET DE RECHERCHE VISUELLE.

Dans la tâche d'exploration visuelle libre (FVT), les sujets reçoivent la consigne de regarder des séries d'images comme s'ils regardaient la télévision. Plusieurs paramètres sont étudiés dans cette tâche, le temps de fixation, le nombre de fixations, la localisation de la première saccade, la moyenne de durée du regard, l'amplitude des saccades, la durée des saccades et le pic de vitesse des saccades. Dans la tâche de recherche visuelle, les sujets reçoivent la consigne d'explorer des scènes visuelles complexes ou de comparer plusieurs scènes. Ces tâches sont utilisées pour évaluer les processus de traitement de l'information émotionnelle, les biais attentionnels ou la reconnaissance des visages.

VI. Mouvements oculaires dans la dépression et le trouble bipolaire

La première étude menée sur les MO dans la dépression a été réalisée en 1908 par Allen Ross Diefendorf et Raymond Dodge (Diefendorf & Dodge, 1908). Ces auteurs furent les premiers à émettre l'hypothèse que la vitesse des MO dans la dépression ne serait pas liée uniquement à la sévérité de la dépression. Le ralentissement psychomoteur constaté chez les sujets dépressifs serait responsable de la diminution de la vitesse des MO. Plus récemment, le développement de nouveaux moyens d'études des MO tels que les techniques d'eye-tracking basées sur la réflexion cornéenne d'un rayon infra-rouge (Young & Sheena, 1975) et la capture vidéo de l'œil (Hartridge & Thompson, 1948) a facilité leur étude dans les pathologies psychiatriques. Ces nouvelles techniques ont permis de clarifier certains diagnostics, d'évaluer l'efficacité du traitement proposé et/ou de l'ajuster au cours de la phase symptomatique ou de rémission de la maladie. Par exemple, dans la schizophrénie, des études évaluant les MO ont mis en évidence que les performances visuelles lors de la réalisation de la tâche de poursuite visuelle pouvaient être associées aux altérations cognitives (particulièrement l'inhibition) ou avec les caractéristiques génétiques de la schizophrénie (Gooding & Basso, 2008; Matthysse et al., 2004). Dans le cas des troubles affectifs, les études évaluant les MO pourraient aider à préciser la signification du ralentissement psychomoteur – qui est classiquement rapporté à travers le spectre du trouble dépressif (Bennabi, Vandell, Papaxanthi, Pozzo, & Haffen, 2013) – et pourraient permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes de régulation et de traitement de l'information émotionnelle. Ainsi, la dépression serait caractérisée par une réduction de la reconnaissance des expressions positives associée à une réduction de la reconnaissance des expressions négatives (S. A. Surguladze et al., 2004). L'altération des processus de traitement de l'information émotionnelle dans la dépression semble être associée aux dysfonctions sociales (Tse & Bond, 2004) et serait également impliquée dans la persistance de la maladie (Beauregard, Levesque, & Paquette, 2004). Au niveau physiopathologique, les altérations des MO seraient liées à des anomalies structurelles et fonctionnelles retrouvées en particulier au niveau du cortex préfrontal (Berpohl et al., 2009). L'évaluation des MO pourrait fournir des informations concernant les mécanismes corticaux en lien avec les fonctions cognitives (Henderson, Shinkareva, Wang, Luke, &

Olejarczyk, 2013; Hutton, 2008) et pourrait également permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes pathophysiologiques impliqués dans les troubles de l'humeur (Leigh & Zee, 2006).

1 LA DEPRESSION

1.1 LA TACHE DE PROSACCADES

Lors de la réalisation de la tâche de PS, les sujets souffrant de dépression présenteraient une augmentation de leur TR (Mahlberg, Steinacher, Mackert, & Flechtner, 2001). La dépression entrainerait également une diminution de la précision de la saccade au cours de cette tâche. En effet, Harris *et al.* (2009) ont montré que les sujets dépressifs présentaient plus de saccades hypométriques que les sujets contrôles, c'est-à-dire qu'ils effectuent des fixations avant d'aller fixer avec précision la cible. Les patients dépressifs auraient besoin de plus de saccades correctrices pour atteindre la cible avec précision (Mahlberg et al., 2001). Winograd-Gruvich *et al.* (2006) ont évalué les différences entre des sujets atteints de dépression mélancolique ou non mélancolique dans une tâche de saccades visuellement guidées. Les sujets atteints de dépression mélancolique présenteraient une augmentation de leur TR comparativement aux sujets dépressifs non-mélancoliques et aux sujets contrôles. Les sujets dépressifs non-mélancoliques réagiraient également moins vite que les sujets contrôles. Crevits *et al.* (2005) ont voulu évaluer l'impact de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) haute fréquence appliquée au niveau du CPF de sujets atteints de dépression sur les performances saccadiques. L'application de la rTMS sur le CPFDL gauche n'influencerait pas les performances des saccades réflexes car les auteurs n'ont pas rapporté de modifications du TR et du taux d'erreur après 10 sessions de rTMS.

1.2 LA TACHE D'ANTISACCADES

Harris *et al.* (2009) ont rapporté une augmentation du TR et du taux d'erreur lors de la réalisation de la tâche d'antisaccades chez des sujets dépressifs en comparaison à des sujets sains. Pour ces auteurs, la dégradation des performances oculomotrices serait associée aux altérations du circuit frontostriatal et à des dysfonctions du réseau préfrontal. Plus récemment, une étude menée par Malsert *et al.* (2012) a rapporté un lien entre les performances lors de la tâche d'antisaccades et les scores aux échelles cliniques de dépression (MADRS, HDRS, Beck), suggérant que le taux

d'erreur pourrait être un prédicteur de la réponse au traitement. La diminution du taux d'erreur serait plus importante chez les sujets dépressifs répondeurs aux traitements.

1.3 LES SACCADÉS PREDICTIVES

Lors de la tâche de saccade prédictive, les sujets dépressifs présenteraient plus de corrections que les sujets contrôles, c'est-à-dire qu'ils auraient besoin de faire plus de saccades pour atteindre la cible avec précision (Mahlberg et al., 2001). Ces résultats furent confirmés par l'étude de Winograd-Gruvich *et al.* (2006) qui a montré que les sujets dépressifs seraient moins précis que les sujets sains, avec un gradient d'imprécision lié à l'association entre la dépression et la mélancolie. En d'autres termes, plus les sujets seraient déprimés et mélancoliques, plus ils seraient imprécis.

1.4 LES TACHES DE POURSUITES VISUELLES

Les mécanismes de poursuite visuelle sont également dégradés dans la dépression. Lors du déplacement du stimulus, l'œil met un certain temps à réagir. Afin de rattraper la cible, l'œil exécute une saccade de rattrapage et vient se caler sur la vitesse de déplacement de la cible. La dépression entraînerait une augmentation de l'accélération initiale de l'œil (Lencer et al., 2004) associée à une augmentation du nombre de saccades de rattrapage (Abel, Friedman, Jesberger, Malki, & Meltzer, 1991; Amador et al., 1995; Flechtner, Steinacher, Sauer, & Mackert, 2002). Les sujets dépressifs présenteraient donc une incapacité à suivre une cible en mouvement avec précision (Fabisch et al., 2009; Lencer et al., 2004). Dans leur étude, Malaspina *et al.* (1994) ont évalué l'effet de l'électroconvulsivothérapie (ECT) sur les performances de poursuite visuelle. Ces performances ont été associées à la sévérité du trouble dépressif évalué par l'échelle de Hamilton (HDRS) et évaluées après 2 sessions d'ECT et à 2 mois. L'ECT aurait pour effet d'améliorer les capacités de poursuite visuelle corrélées à la diminution de la sévérité du trouble dépressif. Les auteurs ont suggéré que l'altération des mouvements de poursuite visuelle pourrait être un marqueur de la dépression sévère. Par contre, le lithium n'aurait pas d'effet sur les performances de poursuite des sujets atteints de dépression unipolaire (Iacono, Peloquin, Lumry, Valentine, & Tuason, 1982).

1.5 LES TACHES DE SACCADÉS MEMORISEES

Winograd-Gruvich et al. (2006) ont évalué les capacités de mémoire de travail visuospatiale au cours de tâche de MGS. Les sujets dépressifs avaient pour consigne de mémoriser la position d'une

cible pour ensuite aller la fixer après qu'elle ait disparu, ceci directement ou avec un délai. Les sujets atteints de dépression mélancolique présentaient une augmentation de leur TR et une diminution de la vitesse maximale des saccades. La précision des saccades était également diminuée entraînant une augmentation du nombre de saccades hypométriques comparativement aux sujets dépressifs non-mélancoliques et aux sujets contrôles. Les sujets non-mélancoliques présentaient uniquement une augmentation du pic de vitesse comparativement aux sujets contrôles. D'autres études ont également révélé une augmentation du nombre de fixations et de la durée totale du regard chez les patients dépressifs (S. Chen, Zhou, Cui, & Chen, 2013; Suzuki et al., 2009).

L'ensemble des résultats concernant les performances oculomotrices lors des tâches évaluant les mouvements saccadiques chez les sujets dépressifs est présenté dans le tableau 9.

Tableau 9: Caractéristiques des mouvements oculaires saccadiques dans la dépression et le trouble bipolaire.

Tâche	MDD	BD
PS, VGS, Tâche de refixation		
RT	↗	-
Précision	↘	-
Pic de vitesse	→	-
Correction	→	
Antisaccade		
RT	↗	↗
ER	↗	↗
Précision	-	↘
Prédictive		
RT	-	→
Précision	↘	→
FEP	-	→
Correction	↗	-
SPEM		
RT	-	-
Gain de poursuite	↘	↘
Taux de CUS	↗	↗
RMS	-	→
Accélération initiale de l'oeil	↗	↗
SWJ	→	-
BUS	→	-

Tâche	MDD	BD
Tâche de fixation		
Nombre moyen de saccades	-	→
Nombre total de saccades	-	→
Erreur d'inhibition	-	↗
MGS		
RT	↘	-
Pic de vitesse	→	-
Précision	→	-
NF	→	-
Total FD	→	-
Moyenne FD	→	-

Légende, BD, Trouble Bipolaire; BUS, Back-Up Saccades; CUS, Catch-up Saccades; ER, Taux d'erreur; FD, Temps de fixation; FEP, Position finale de l'œil; MDD, Dépression majeur; MGS, Saccades mémorielles guidées; NF, Nombre de fixations; PS, Prosaccade; RMS, erreur de Root Mean Square; RT, Temps de réaction; SPEM, Mouvement de poursuite oculaire lisse; SWJ, Square Wave Jerk; VGS, Saccades visuelles guidées; ↗, augmentation; ↘ diminution; →, pas d'effet; -, non étudié.

Ces études portant sur les caractéristiques oculomotrices permettent de faire le lien avec les biais cognitifs présents dans la dépression de la personne âgée. Ainsi, l'étude du TR dans la tâche de PS pourrait permettre d'explorer la vitesse de traitement de l'information ; le taux d'erreur lors de la réalisation de la tâche d'AS pourrait refléter les mécanismes d'inhibition. L'analyse des stratégies d'explorations visuelles d'images à valence émotionnelle pourrait quant à elle permettre de caractériser les biais attentionnels dans la dépression.

1.6 LES BIAIS ATTENTIONNELS DANS LES TACHES D'EXPLORATIONS VISUELLES

Plusieurs études ont observé des biais attentionnels chez les sujets dépressifs lors de la présentation d'images exprimant une émotion. Les sujets dépressifs présenteraient un **biais de négativité**. En effet, Eizenman *et al.* (2003b) ont montré que les sujets dépressifs passent plus de temps sur les images dysphoriques comparativement à des sujets contrôles et par rapport aux autres émotions exprimées (menace et anxiété, attachement interpersonnel, contact social, neutre). Utilisant les mêmes paradigmes qu'Eizenman *et al.* (2003b), Kellough *et al.* (2008) ont également rapporté que les sujets dépressifs présentaient également une augmentation de la durée moyenne du regard sur les images exprimant de la tristesse (Sanchez, Vazquez, Marker, LeMoult, & Joormann, 2013), de la colère (Sanchez et al., 2013) ou de l'anxiété (C. Sears, Newman, Ference, & Thomas, 2011). A l'inverse, les images négatives exprimant la menace ne seraient pas plus regardées que les autres

émotions (Armstrong & Olatunji, 2012). Bien que ces études aient révélé un biais de négativité, les sujets dépressifs ne s'orienteraient pas initialement vers les émotions négatives, et ne présenteraient pas de diminution de leur temps de réaction lors de la présentation d'images à valence négative (Mogg, Millar, & Bradley, 2000). Des résultats contraires ont été mis en évidence pour les émotions positives. En effet, les sujets dépressifs seraient caractérisés par une diminution de la durée moyenne du regard sur les émotions positives (Armstrong & Olatunji, 2012; Kellough et al., 2008; C. Sears et al., 2011). L'étude de Wells *et al.* (2013) a exploré l'effet du traitement par antidépresseur (ATD) sur la perception des émotions chez des sujets dépressifs. La consommation d'ATD augmenterait la durée moyenne du regard sur les émotions positives et diminuerait le nombre de fixations sur les images dysphoriques chez des sujets dépressifs traités par ATD. L'ensemble de résultats concernant les biais attentionnels dans la dépression est présenté dans le tableau 10.

2 TROUBLE BIPOLAIRE

Les caractéristiques cognitives, et en particulier les biais attentionnels diffèrent entre le trouble bipolaire et les autres troubles de l'humeur. Les études des MO dans cette pathologie montrent bien ces différences.

2.1 LA TACHE DE PROSACCADES

Contrairement aux sujets dépressifs, les sujets atteints de troubles bipolaires ne présenteraient pas d'altération de leurs performances oculomotrices lors de la réalisation de la tâche de PS (Serenio & Holzman, 1993). Cependant, lorsque l'on distingue les différentes phases du trouble bipolaire (dépressive – euthymique – maniaque), Malsert *et al.* (2012) ont montré que les patients en phase dépressive avaient un TR plus lent que celui des patients en phase maniaque.

2.2 LA TACHE D'ANTISACCADES

Dans la première étude évaluant les capacités oculomotrices lors de la réalisation de la tâche d'AS chez des sujets bipolaires, Crawford *et al.* (1995a) ont rapporté une augmentation du nombre d'erreurs d'amplitude se traduisant par une augmentation du nombre de saccades hypométriques. Tien *et al.* (1996) ont évalué le TR et le taux d'erreur et ont montré une augmentation de ces deux

paramètres chez les sujets bipolaires. Les sujets dépressifs bipolaires auraient des performances oculomotrices similaires aux sujets atteints de dépression unipolaire, à savoir une augmentation de leur TR et du taux d'erreur lors de la réalisation de la tâche d'AS (Harris et al., 2009). En 2004, Gooding et collaborateurs ont exploré la fiabilité test-retest des capacités oculomotrices lors de la tâche d'AS chez les sujets bipolaires et ont montré que l'augmentation du taux d'erreur n'était pas stable dans le temps contrairement aux études menées dans la schizophrénie. Là encore, les différentes phases du trouble bipolaire se distingueraient par des caractéristiques spécifiques à la tâche d'AS. Les sujets en phase dépressive et maniaque auraient plus d'ER que des sujets contrôles, mais pas les sujets en phase euthymique (Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Szekely, et al., 2012). Quelle que soit la phase du trouble dans laquelle se trouvent les patients bipolaires, Malsert et al. (2012) ont observé une augmentation du nombre d'erreurs d'inhibition comparativement à des sujets contrôles lorsqu'ils recevaient la consigne de fixer un point. En d'autres termes, les patients atteints de trouble bipolaire présenteraient des difficultés à fixer une cible du regard, indépendamment de son excentricité (Gooding, Grabowski, & Hendershot, 2000). Par ailleurs, les psychotropes utilisés dans le traitement des troubles maniaco-dépressifs n'auraient aucun effet sur les MO réalisés de la tâche d'AS (D. C. Gooding, W. G. Iacono, J. Katsanis, M. Beiser, & W. M. Grove, 1993).

2.3 LES SACCADÉS PREDICTIVES

Le trouble bipolaire n'aurait pas d'effet sur les capacités oculomotrices lors de la réalisation de la tâche de saccades prédictives (Crawford et al., 1995a). Cependant, la précision des saccades augmenterait chez des sujets bipolaires traités par des psychotropes comparativement à des sujets non traités (Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995b).

2.4 LES TACHES DE POURSUITES VISUELLES

Les capacités de poursuite visuelle sont affectées de la même manière chez les sujets bipolaires et unipolaires (Abel et al., 1991). Lorsque la cible se déplace à une vitesse constante de 5°/s, les sujets atteints de troubles bipolaires auraient un taux plus important de saccades de rattrapage (Abel et al., 1991). Le trouble bipolaire n'affecterait pas le TR lors de la tâche de SPEM (Tien et al., 1996), mais augmenterait l'accélération initiale du mouvement des yeux entraînant une diminution de la précision lors de la poursuite (Amador et al., 1995; Lencer et al., 2004; Sweeney et al., 1994). Iacono et al. (1982) ont observé que le lithium induisait une augmentation du nombre d'erreurs lors de la

réalisation de la tâche de SPEM. Cependant, Gooding *et al.* (1993) n'ont pas confirmé l'effet du lithium sur les capacités de poursuite à J0 et à J10 mois. Par ailleurs, les mécanismes d'action du lithium sur les MO ne sont pas encore bien détaillés (Van Nchel, 2007).

L'ensemble des résultats concernant les performances oculomotrices lors des tâches évaluant les mouvements saccadiques chez les sujets bipolaires est présenté dans le tableau 9.

2.5 LES BIAIS ATTENTIONNELS DANS LES TACHES D'EXPLORATIONS VISUELLES

Contrairement aux sujets dépressifs, les sujets bipolaires ne présenteraient pas de biais en direction des images négatives, mais un biais spécifique en direction des images menaçantes (Garcia-Blanco, Salmeron, Perea, & Livianos, 2014). De plus, la diminution du nombre de fixations sur les images positives n'a été retrouvée que chez les sujets bipolaires en phase dépressive (Garcia-Blanco *et al.*, 2014). L'étude de Bestelmeyer *et al.* (2006) a rapporté un effet du type d'images présentées (paysages, images fractales, visages) sur la perception des émotions. Les patients atteints de trouble bipolaire seraient caractérisés par une diminution du pic de vitesse et de l'amplitude des saccades lors de la visualisation d'émotion de tristesse, peur, dégoût, colère, joie et surprise (Bestelmeyer *et al.*, 2006).

L'ensemble des résultats concernant les modifications des performances oculomotrices lors de tâches évaluant la perception des émotions chez les sujets bipolaires est présenté dans le tableau 10.

Tableau 10: Caractéristiques d'exploration d'informations à connotation émotionnelle dans la dépression et le trouble bipolaire.

Émotion	MDD	BD
Dysphorique MGD	↗	-
Menace RT	→	-
MGD	→	↗
NF	-	↗

Émotion	MDD	BD
Tristesse		
RT	→	-
MGD	↗	→
NF	↘	→
SPV	-	↘
SA	-	↘
Précision	↘	-
Peur		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Dégoût		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Colère		
MGD	↗	-
SPV	-	↘
SA	-	↘
NF	→	-
Associé à la dépression		
Première image fixée	↗	-
Associé à l'anxiété		
MGD	↗	-
NF	↗	-
Positive		
MGD	↘	→
NF	↘	↘
Joie		
RT	→	-
SPV	-	↘
SA	-	↘
Précision	↘	-
NF	↘	↘
Surprise		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Neutre		
RT	→	-
MGD	→	→
NF	↘	↘
SPV	-	↘
SA	-	↘
Précision	↘	-

Légende. BD, Trouble bipolaire; MDD, Dépression majeure; MGD, Durée moyenne du regard; NF, Nombre de fixations; RT, Temps de réaction; SA, Amplitude de la saccade; SPV, Pic de vitesse saccadique; ↗, augmentation; ↘ diminution; →, pas d'effet; -, non étudié.

Les résultats exposés précédemment soulèvent la question des caractéristiques oculomotrices des personnes âgées dépressives.

Ces performances sont-elles similaires à celles observées chez les adultes jeunes ?

La présence d'un ralentissement lié à l'âge est susceptible d'exercer un effet additif sur les perturbations oculomotrices observées dans la dépression chez le sujet jeune.

Parallèlement, les sujets dépressifs adultes présentent un biais de négativité entraînant une focalisation sur les informations négatives. Ce biais de négativité n'a pas été retrouvé dans la seule étude menée sur une population de sujets âgés dépressifs.

Quelles sont les caractéristiques des biais attentionnels dans la dépression du sujet âgé ?

L'étude des MO dans la dépression du sujet âgé nécessiterait donc de plus amples investigations. Une telle étude nécessite toutefois d'explorer au préalable les spécificités de la dépression du sujet âgé au niveau, entre autres, de la cognition et de la perception des émotions.

3 EFFET DU VIEILLISSEMENT

En dehors de la pathologie thymique, de nombreux facteurs tels que le vieillissement peuvent avoir un effet sur les performances oculomotrices. Une étude *life-span* réalisée par Munoz *et al.* (1998) a étudié l'évolution des performances oculomotrices aux tâches de PS et d'AS à différents âges de la vie (Figure 37). Cette étude a mis en évidence une diminution des capacités oculomotrices lors de la réalisation de ces tâches au cours du vieillissement. La dépression chez la personne âgée présente donc des particularités cliniques qui la différencie de la dépression de l'adulte jeune (Frémont, 2004) avec une augmentation de l'agressivité, de la colère, des insomnies et la présence de troubles mnésiques.

Les techniques d'analyse de la motricité fine (Pier, Hulstijn, & Sabbe, 2004; Sabbe, Hulstijn, Van Hoof, & Zitman, 1996) ou des capacités de traitement de l'information (Brebion, Smith, & Allilaire, 1995; Smith et al., 1994) illustrent également l'importance de l'analyse du RPM, qui constitue l'un des signes les plus constants de la dépression. Chez le sujet âgé, le RPM reste présent dans de

nombreux tableaux dépressifs atypiques, notamment ceux caractérisés par une absence de tristesse, une perte d'autonomie et une mauvaise réponse aux traitements telles que les dépressions subsyndromiques ou les dépressions associées à des troubles des fonctions exécutives (Alexopoulos, 2003; Judd, Akiskal, & Paulus, 1997). De plus, le ralentissement psychomoteur est souvent associé à des formes plus sévères de dépression et à un risque plus élevé de passage à la chronicité (Gallo & Coyne, 2000).

Les performances oculomotrices décrites précédemment et obtenues lors de l'étude de la dépression chez les adultes jeunes ne peuvent pas être extrapolées à la personne âgée dépressive. Actuellement aucune étude n'a exploré la dynamique de base des MO chez la personne âgée malgré les différences cliniques liées au vieillissement. Une seule étude menée par notre équipe a évalué les biais attentionnels dans la dépression du sujet âgé lors de l'exploration de visages à connotation émotionnelle négative, positive et neutre (Noiret et al., 2014).

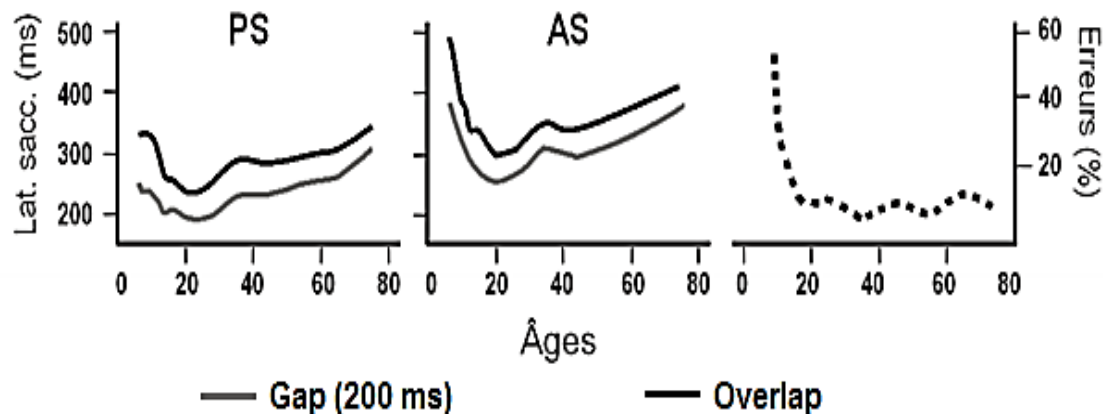


Figure 37: fig. gauche et centre : Temps de latence (msec) en fonction de l'âge dans les tâches de prosaccades (PS) et d'antisaccades (AS). Fig. droite : Taux d'erreur (%) à la tâche d'antisaccades AS en fonction de l'âge. (Figures adaptées de Munoz *et al.*, 1998)

Dans cette étude, les sujets dépressifs âgés se désengagent des visages négatifs et neutres, entraînant une diminution du temps et du nombre de fixations sur les zones émotionnelles des visages (yeux et bouche) comparativement à des sujets contrôles (Figure 38).

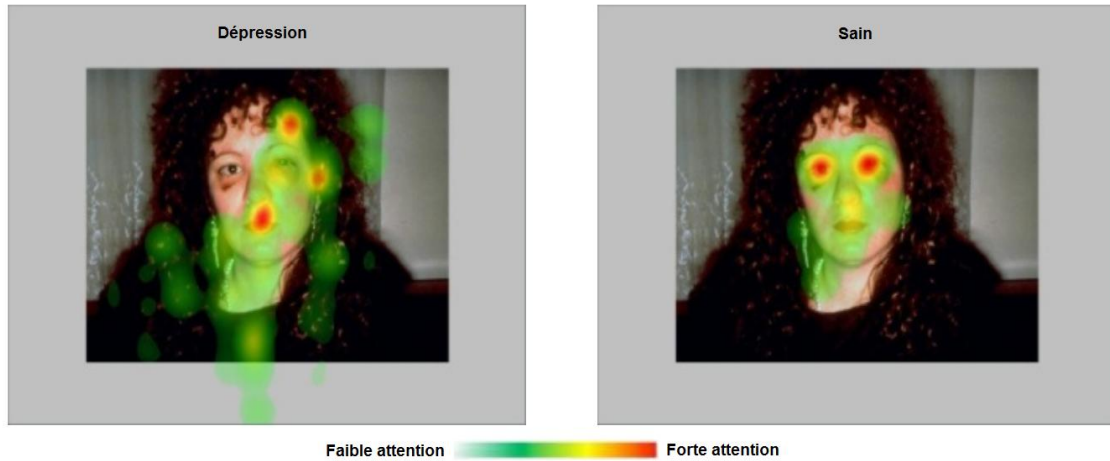


Figure 38: Carte de « chaleur » représentant l'exploration visuelle (durée totale de fixation) de portraits négatifs chez des sujets dépressifs âgés comparés à des sujets sains.

Dans ce cas, le biais de positivité accompagnant le traitement des émotions au cours du vieillissement pourrait être influencé par les interactions entre le vieillissement et la dépression. Dans tous les cas, une modification de la perception des émotions semble se produire par rapport à ce qui est habituellement rapporté chez des patients dépressifs jeunes.

PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES

I. Présentation et problématique

À l'issue de cette analyse de la littérature, un certain nombre de constatations peuvent être faites.

- 1- Chez les personnes âgées, la dépression est sous-diagnostiquée car elle est trop souvent imputée à la diminution de la qualité de vie au cours du vieillissement. De plus, elle entraîne une augmentation de la mortalité par suicide ainsi qu'une diminution de la qualité de vie. Les personnes âgées dépressives présentent également une diminution des performances cognitives au niveau des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire. Ces altérations pourraient être liées aux modifications corticales touchant principalement le lobe frontal et être influencées par l'intensité de la symptomatologie dépressive.
- 2- Le système visuel est relativement bien connu tant au niveau de son anatomie que de son fonctionnement. Il fait appel à de nombreuses structures corticales réparties principalement au niveau du cortex frontal, pariétal et occipital. Le vieillissement ainsi que de nombreuses pathologies psychiatriques telles que la dépression ou les troubles bipolaires peuvent altérer ces circuits. L'étude des paramètres oculomoteurs peut permettre d'appréhender les modifications neurophysiologiques sous-jacentes à ces pathologies afin de mieux les comprendre voir même de les traiter. Dans cette optique, les techniques d'évaluation des MO ont progressé rapidement depuis une cinquantaine d'années permettant par exemple de découvrir des liens entre les déficits d'inhibition et des marqueurs génétiques dans la schizophrénie ou encore d'évaluer l'impact des traitements de la dépression.
- 3- Aucune étude n'a encore évalué les caractéristiques du système saccadique chez les personnes âgées atteintes de dépression. Une seule étude (Noiret et al., 2014) a évalué les performances oculomotrices lors de tâches de présentation de visages à connotations émotionnelles dans une population de sujets dépressifs âgés et a mis en évidence un désengagement des émotions négatives exprimées par des visages. Selon ces résultats, il pourrait donc exister une interaction entre le vieillissement et la dépression pouvant modifier

les biais attentionnels, avec un phénomène de compétition entre le biais de positivité lié au vieillissement et le biais de négativité retrouvé dans la dépression de l'adulte jeune.

- 4- Dans la dépression, des modifications des MO ont été effectivement rapportées. Une diminution du temps de réaction, de la précision des saccades ainsi qu'une augmentation du nombre d'erreurs d'inhibition ont été décrits dans la dépression chez le sujet adulte jeune. Les sujets dépressifs présenteraient également un biais de négativité entraînant une augmentation de la perception des émotions négatives et inversement une diminution pour les émotions positives. Le vieillissement pourrait avoir une influence sur les performances oculomotrices dans la dépression. Cependant, les sujets dépressifs âgés présentent des particularités cliniques qui les différencient de la dépression chez l'adulte jeune.

Ces constatations et ces premiers résultats nous ont conduits à poursuivre l'étude des modifications neurophysiologiques sous-jacentes dans la dépression de la personne âgée en évaluant les performances oculomotrices dans cette pathologie à travers différents axes d'étude :

- Synthèse des résultats obtenus dans les études évaluant les capacités oculomotrices chez des sujets adultes jeunes atteints de dépression unipolaire et bipolaire.
- Caractérisation de la dynamique de base des MO à travers les tâches de prosaccades et d'antisaccades chez des personnes âgées atteintes de dépression afin d'explorer la vitesse de traitement de l'information et les capacités d'inhibition.
- Identification des caractéristiques du traitement de l'information émotionnelle par l'analyse des stratégies d'explorations visuelles afin d'affiner la compréhension des mécanismes de régulation des émotions chez les sujets dépressifs âgés.

L'ensemble de ce travail a donné lieu à des résultats expérimentaux qui sont présentés ci-après sous la forme de trois articles originaux.

II. ARTICLE 1: Eye movement in unipolar and bipolar depression: a systematic review

Cette première étude visait à recenser les recherches ayant étudié les mouvements oculaires dans la dépression unipolaire et bipolaire. L'analyse de la littérature a été réalisée en utilisant la méthode PRISMA (Moher *et al.*, 2010). Les articles pertinents ont été identifiés dans la base de donnée PUBMED jusqu'en Avril 2014 en utilisant les mots clés de recherche : "*saccadic eye movements*" OR "*eye-tracking*" AND "*depression*" OR "*bipolar disorders*". Par ailleurs, nous avons effectué une recherche descendante approfondie dans les références bibliographiques de chaque article retenu, afin d'en extraire des essais supplémentaires. Les recherches se sont limitées aux articles en langue anglaise et aux études analysant les mouvements oculaires par *infra-red eye-tracking* et électro-oculographie dans la dépression unipolaire et bipolaire.

Les études exclues de cette revue comprenaient celles menées chez les patients atteints de troubles unipolaires et bipolaires associés à différentes comorbidités (démence, maladie de parkinson), les études conduites chez les enfants et les adolescents et celles qui ne comprenaient pas de résumé. Notre revue se compose de 40 articles produits entre 1982 et 2014, dont 30 portant sur les mouvements oculaires de base et 10 sur les processus oculomoteurs d'analyse de l'information émotionnelle. Cette revue est la première à synthétiser les recherches dans le domaine de l'oculomotricité dans la dépression unipolaire et bipolaire. D'après l'ensemble de ces recherches, les deux populations d'étude sont caractérisées par une augmentation de leur temps de réaction aux tâches de prosaccades et d'antisaccades. Les sujets atteints de dépression unipolaire présenteraient un biais de négativité alors que les sujets atteints de troubles bipolaires se focaliseraient d'avantage sur les images de menace.

Les limites de cette revue comprennent à la fois la petite taille des échantillons avec des populations mixtes composées à la fois de sujets atteints de dépression unipolaire et de sujets atteints de troubles bipolaires. Aucune des études incluses dans cette revue n'a été menée chez les personnes âgées atteintes de dépression unipolaire ou bipolaire.

Cet article est actuellement soumis pour publication à la revue *Journal of Affective Disorders*.

Eye movement in unipolar and bipolar depression: A systematic review of the literature

Nicolas Carvalho^{1,2*}, Eric Laurent^{4,6}, Djamila Bennabi^{1,2}, Nicolas Noiret^{1,4}, Gilles Chopard^{1,2}, Julie Monnin^{1,2,3}, Lauriane Vulliez^{1,2}, Magali Nicolier¹, Emmanuel Haffen^{1,2,3,5}, Pierre Vandel^{1,2,3}

¹Department of Clinical Psychiatry, University Hospital, Besançon, France

²E.A. 481, Laboratory of Neurosciences, University of Franche-Comté, Besançon, France

³CIC-IT 808 Inserm, Besançon University Hospital, Besançon, France

⁴E.A. 3188, Laboratory of Psychology, University of Franche-Comté, Besançon, France

⁵Fondation FondaMental, Albert Chenevier Hospital, Créteil, France

⁶UMSR 3124 / FED 4209 MSHE Ledoux, CNRS and University of Franche-Comté, Besançon, France

Abstract: 142 words **Text:** 5, 326 words

Conflict of Interest: none

Clinical trial number: NCT01434940

* **Address for correspondence:** Nicolas Carvalho, Department of Clinical Psychiatry - Consultation, MEMCP niveau 1, Besançon University Hospital - Jean Minjoz, Boulevard Flemming, 25000 Besançon, France. Phone. +33 381 218 073/ +33 381 218 444 (E-mail: nic.carvalh@gmail.com)

Co-corresponding author: Dr. Eric LAURENT, E.A. 3188 Laboratoire de psychologie - Université de Franche-Comté, Besançon - UMSR 3124 - FED 4209 / CNRS / UTBM / UFC La Maison des sciences de l'homme et de l'environnement (MSHE) Claude Nicolas Ledoux - 30 rue Mègevand, 25030 Besançon France
Phone: [+33 381 665 471](tel:+33381665471)
Fax: [+33 381 665 440](tel:+33381665440)
(Email eric.laurent@univ-fcomte.fr)

Abstract

The study of eye movements (EM) by eye-tracking is a useful tool to investigate psychomotor disturbances as well as mood regulation and emotional information processing. A systematic review of all English language PubMed articles using the terms “saccadic eye movements” OR “eye-tracking” AND “depression” OR “bipolar disorders” was conducted using PRISMA guidelines. The aim of this review was to characterize the specific alterations of EM in unipolar and bipolar depression. Findings regarding psychomotor disturbance showed an increase in reaction time, in prosaccade and antisaccade tasks in both unipolar and bipolar disorders. In both disorders, patients have been reported to have an attraction for negative emotions, especially for negative pictures in unipolar and threatening images in bipolar disorder. Methodological limitations generally include small sample sizes with mixed unipolar and bipolar depressed patients. In conclusion, future directions for research are proposed in this review.

Keywords: Unipolar depression; Bipolar depression; Eye movement; Saccade; Emotion

Introduction

The study of eye movements (EM) in psychiatric pathologies began in 1908 based on the pioneer research of Allen Ross Diefendorf and Raymond Dodge. These authors were the first to study the ocular reaction in depression, mania, hebephrenic disease, epilepsy and imbecile populations (Diefendorf & Dodge, 1908). The interest for EM stems from their ability to give information concerning brain functioning and the earliest stages of motor organization (Leigh & Zee, 2006). More recently, the development of sophisticated eye tracking technologies such as the infra-red limbus or pupil detection method and the camera using the corneal reflection to measure eye movement (Young & Sheena, 1975) facilitated the study of EM in psychiatric diseases. This technique enables to clarify some diagnoses as well as to assess the effect of drugs during the course of a disease and the recoveries or adaptations during treatment. For example, in schizophrenic populations, EM studies have revealed cognitive impairments of inhibition as well as a link between the genetics of physiological traits and smooth pursuit eye movements (SPEM) (Gooding & Basso, 2008; Matthysse et al., 2004). In the case of affective disorders, EM studies may help specify the significance of psychomotor symptoms – which are usually reported across the spectrum of depressive disorders (Bennabi, Vandel, Papaxanthi, Pozzo, & Haffen, 2013) –, and improve the understanding of mood regulation and emotional information processing as well as the prediction of outcome after treatment initiation. Depression is characterized by a reduction in positive expression recognition coupled with an increase in the recognition of negative emotions (Surguladze et al., 2004). Impairments in emotional information processing have been associated with social dysfunction (Tse & Bond, 2004) and may be implicated in the maintenance of the disease (Fossati et al., 2004). At the physiopathological level, these deficits have been related to structural and functional anomalies, in particular to the prefrontal cortex (Rogers et al., 2004).

Therefore, assessments of EM may provide information concerning cortical mechanisms underlying cognitive functions (Henderson, Shinkareva, Wang, Luke, & Olejarczyk, 2013; Hutton, 2008); and therefore help to improve the understanding of the pathophysiological mechanisms underlying mood disorders (Leigh & Zee, 2006).

Our aim in the following review, was to summarize the literature regarding the study of saccadic EM in adult depressive (unipolar and bipolar) population. Firstly, we describe the

main EM tasks, their characteristics and usefulness. Then, we present studies addressing saccadic and emotional EM performances in depression. Finally, we discuss the EM alterations and the emotional bias and proposed suggestions for future researches.

Method

A search of the literature was conducted in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses (PRISMA) (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group, 2010). Relevant manuscripts were identified in PubMed database in April 2014 using the following keywords: “saccadic eye movements” OR “eye-tracking” AND “depression” OR “bipolar disorders”. The reference lists of the selected manuscripts were scrutinized for additional studies. Searches were limited to human studies reported in English and were eligible for inclusion if they investigated oculomotor performances or emotional information processing with infrared video-oculography or electrooculography in unipolar or bipolar disorders. Articles were included if they contained primary data derived from clinical trials, meta-analysis or case reports. Excluded studies were those addressing mood disorders due to specific disease processes (e.g., Parkinson’s disease or dementia), conducted in children or adolescent psychiatric patients or with no abstract available. We initially applied the above eligibility criteria to the citations and abstracts generated by the search. Based on this information, we excluded publications not meeting the inclusion criteria.

When an article met the inclusion criteria, or when there was not sufficient information to definitely exclude it, we retrieved the full text. We then reviewed these potentially relevant articles to determine whether the inclusion criteria were met. Of the 70 papers with full-text reviewed, a total of 30 articles that did not meet eligibility criteria were excluded. Thus, data were obtained from 40 papers that met our eligibility criteria (Figure 1). The reviewed studies were listed in tables 1 and 2 according to sample, measure and results. The main observations were that (i) few studies were available, (ii) most sample size were relatively small, (iii) study population consisted of patients suffering from different mood disorders, (iv) there was a great variability of parameters studied, (v) a depressed population is seldom studied as a clinical group, (vi) most of the studies included patients treated with psychotropic medication without any control over its potential influences on EM.

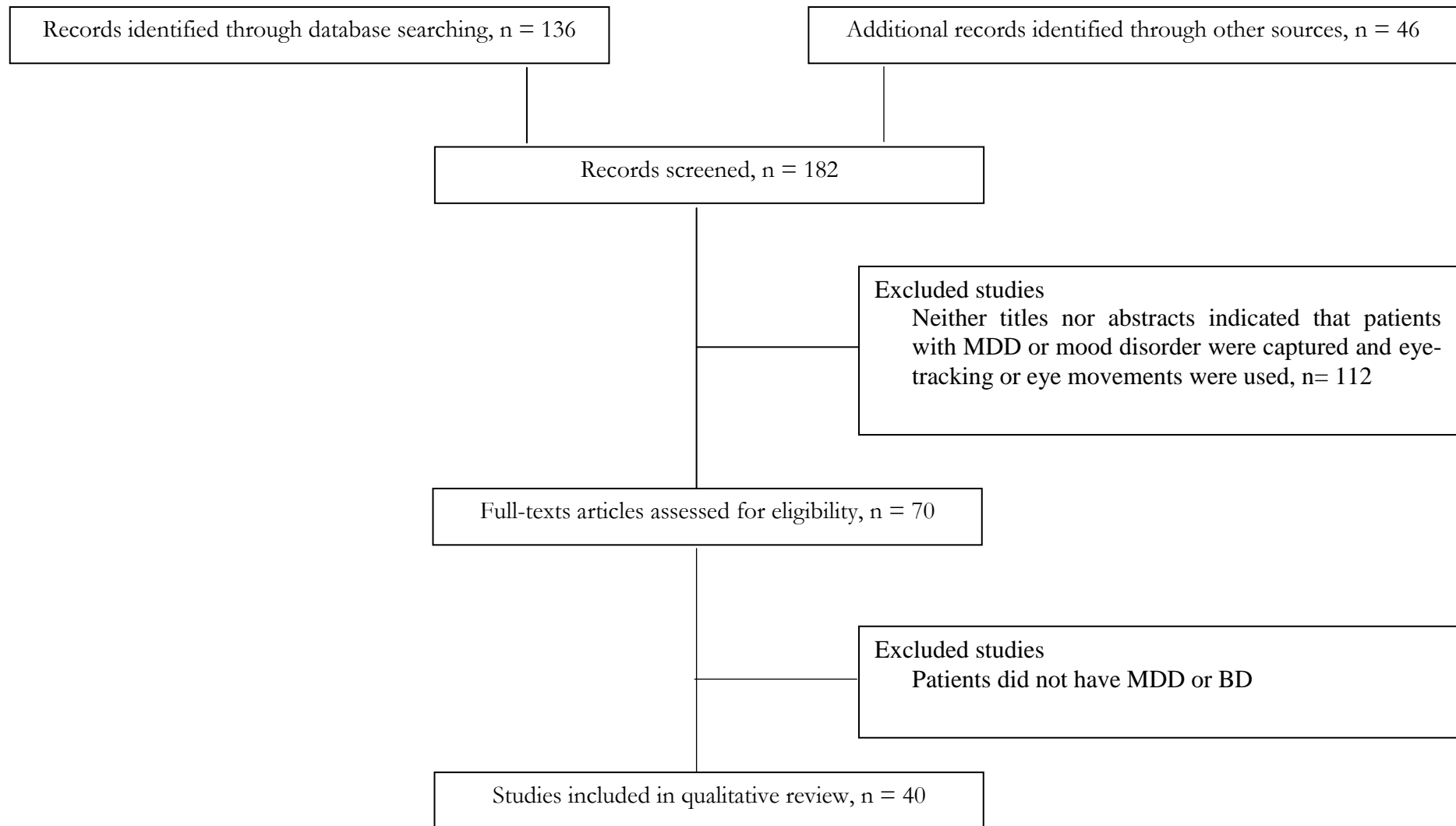


Figure 1: Flow chart of information through the different study phases according to the Preferred Reporting Item for System reviews and Meta-analyses (PRISMA) (Moher et al., 2010). Abbreviations: MDD = Major Depressive Disorder BD = Bipolar Disorder

Saccade paradigms

Several saccade tasks have been developed over the years to probe cortical mechanisms occurring in various pathologies. We reviewed below some of the most commonly used saccadic EM tasks in research. Depending on the authors, and due to the lack of standardization, some tasks may involve similar instructions and receive different terminologies (Holmqvist et al., 2011).

Prosaccades (PS), visually guided saccades (VGS) and Refixation tasks

In PS, VGS or refixation tasks, a fixation stimulus appears at the center of the screen and a visual target is presented at the peripheral location. Subjects are instructed to fix the target in peripheral location. In the first version of the PS task, known as the step PS, the central target disappears at the same time as the peripheral target appears. This task assesses the integrity of saccade-generating circuitry and their involvement in the initiation of reflexive saccade. In a second version of PS task, known as the gap PS, a gap-time is added between the disappearance of the central target and the appearance of the peripheral target (Elderkin-Thompson, Hellemann, Pham, & Kumar, 2009). The gap task is used to study the express saccades, which are saccades characterized by short latencies (80-130 ms). In a third version, known as the overlap PS, the central and peripheral targets are presented at the same time. The overlap task is used to examine the ability to suppress reflexive saccade and test the spatial working memory (Leigh & Zee, 2006). Typical measures in PS are the latencies, error rates and amplitudes. This task measures the basic EM characteristics of the subject. The cortical structures linked to the PS performances are the superior colliculus (SC), the frontal eye field (FEF), the cerebellum and the parietal cortex (PC) (Ettinger et al., 2005; Leigh & Zee, 2006).

Antisaccades (AS)

In AS, the subject looks at a fixation point and a visual target is presented. Subjects are instructed to make a saccade away from the target (Everling & Fischer, 1998). A correct AS involves two mechanisms depending on automatic processes (Theeuwes, Kramer, Hahn, & Irwin, 1998): the inhibition of reflexive saccade to the onset location and the execution of a

voluntary EM to the mirror location of the onset. Consequently, longer latencies and more erroneous saccades characterize AS performances rather than PS. Typical measures in AS are the error rates (reflecting the inhibition failure), and saccadic reaction time. These two measures are linked to cognitive abilities and may help quantify an inhibition deficit (Currie & Ramsden, 1991). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Crevits, Van den Abbeele, Audenaert, Goethals, & Dierick, 2005), the FEF (Gaymard, Ploner, Rivaud, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1998) and the supplementary eye field (SEF) (Everling & Munoz, 2000) are more active during AS. Inhibition deficits are generally linked to frontal area dysfunctions.

Predictive saccades, “oddball task”, self-paced saccade

In predictive saccades task, “oddball” task and self-paced saccade, subjects are required to keep their eyes fixed on a target that moves regularly back and forth between two known locations (left and right to the center, remaining in each position for some period of time). This task is used to assess participant's ability to adjust their oculomotor response to predictably moving visual stimulus (negative RT) and anticipatory saccade (Bronstein & Kennard, 1987). Predictive saccade may help to quantify inhibition of reflexive saccades, performed by the DLPFC.

Memory guided saccade (MGS)

Participants are instructed to look at a central fixation point. During this fixation period a target appears in the periphery and the participant is not allowed to make a saccade toward the target. The peripheral target disappears, and, after a variable delay period, the subject is required to make a saccade toward the memorized location. Accuracy, number of anticipatory errors and saccade latency are typical measures in MGS. These saccades are used to assess damages of the basal ganglia and regions of the frontal lobe, involved in processes of working memory (Herrera-Guzman et al., 2009) and seriously affected in depression (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001). Performances in MGS are also associated to cortical areas such as DLPFC and SEF (Ettinger et al., 2005).

Smooth pursuit eye movements (SPEM), foveofugal and foveopetal tasks.

Participants are instructed to track a target moving between two fixation points with a sinusoidal or constant velocity. Typical measures in SPEM include the pursuit gain (ratio of eye velocity to target velocity), the catch-up saccade (CUS), employed when the gaze position lags behind the target it follows, and therefore temporarily needs to increase velocity to catch up with the target), anticipatory saccades and square wave jerks (SWJ, small pairs of saccade in opposite directions and separated by an intersaccadic interval of 200 to 450 ms). Analysis of SPEM performances is used to assess the quality of pursuit system, and can be influenced by age, level of attention, and pharmacological treatments (Leigh & Zee, 2006). Two cortical areas play a major role in SPEM: the medial superior temporal area (MST) and the FEF (Nuding, Ono, Mustari, Buttner, & Glasauer, 2008).

No saccade (NS)

Participants have to keep their gaze fixed on a target placed at the center of the screen. After 2 s and only if the participant stared at the fixation dot, a target appears simultaneously in periphery of the screen as distractor. A typical measure in the NS task is the inhibition error. The cortex area involved is the DLPFC (C. Pierrot-Deseilligny et al., 2003).

Free viewing task (FVT), Visual search task

In FVT, participants are instructed to look a series of images freely, as if they were watching television. In the visual search task, subjects are required to explore a complex visual scene to identify specific stimulus features or to compare multiple scenes (Holmqvist et al., 2011). Various parameters can be studied in this task: fixation time, fixation number, location of the first saccade, mean glance duration, saccadic amplitude, saccadic duration and peak velocity. This task has usually been used for assessing emotional processing, attentional bias or face recognition.

(Please insert Table 1 here)

(Please insert Table 2 here)

Results

A summary of saccadic eye movement characteristics of the two groups in each task is listed below (Table 3).

Prosaccades (PS), visually guided saccades (VGS) and refixation tasks

In 1993, Sereno et al. investigated saccadic performance in affective disorder groups of depressed and bipolar patients. They found no difference between affective disorder, schizophrenia and controls for RT and ER in gap and no-gap conditions. Harris et al. (2009) obtained divergent results with an electro-oculogram (EOG), saccades being more hypometric in unipolar depressed patients than controls. Malhberg et al. (2001) explored saccadic EM of 32 patients with MDD using high-resolution infrared oculography. Patients exhibited longer RT and needed more corrective saccades to reach the target than healthy controls. Crevits et al. (2005) observed no impact of ten sessions of fast rTMS at a frequency of 10 Hz (50 impulses) on RT and ER. As for antisaccades performances, Gooding et al. (2004) failed to find temporal stability for prosaccades characteristics. Winograd-Gurvich et al. (2006) explored differences between melancholic, non-melancholic depressed patients and controls in VGS. Melancholic patients were characterized by longer latencies than non-melancholic and controls, and non-melancholic performed the task slower than controls. Finally, Malsert et al. (2012) found higher reaction times in depressive phase, in comparison to manic phase.

Antisaccades

In unipolar and bipolar disorders, Harris et al. (2009) found an increase of RT and ER in comparison to healthy controls (HC). In the first report on antisaccades performances in bipolar disorder, Crawford et al. (1995a) found an increase in spatial amplitude errors in AS with hypometric saccades compared to control. In a subsequent report, these authors found no differences between bipolar and schizophrenic patients in term of latency, gain and distraction errors. Tien et al. (1996) have investigated AS performances in bipolar, schizophrenic and HC, focusing on reaction time and error rates. They found no differences between the three groups concerning RT. However, they observed significantly higher ER in BD than HC.

Based on the same paradigm, other authors obtained concordant results in bipolar disorder, with no effects of psychotropic medications on performances (Gooding, Grabowski, & Hendershot, 2000; Katsanis, Kortenkamp, Iacono, & Grove, 1997). In 2004, Gooding and collaborators explored test-retest reliabilities on EM performances in bipolar patients, and reported that ER previously described were not temporally stable. More recently, Malsert et al. (2012) have observed a link between antisaccade performances and clinical scores, suggested that error rates could be a predictor of treatment response. Moreover, these authors compared antisaccade performances in two patients suffering from rapid cycling bipolar disorder, and found a higher ER in patients during depressive and manic phase, in comparison to HC. Additionally, lower ER characterized more depressive and euthymic states than manic phase. Crevits et al. (2005) investigated the impact of rTMS in a cohort of 11 depressed patients, and found a decrease in latency and no effect on ER.

Predictive saccades

In their first study in 1995, Crawford et al. found no differences between BD, schizophrenic patients and HC in predictive saccade performances. In a second study, they investigated the impact of antipsychotic treatments on predictive saccadic performances in BD patients. Patients with BD treated with antipsychotics had more accurate saccades than non-treated BD when the target was visible or temporarily withdraw (Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995b). In a predictive task, Malhberg et al. (2001) showed that depressed patients had more corrections than HC. In 2006, Winograd-Gruvich et al. investigated performances of melancholic and non-melancholic depressed patient in an "oddball" task. This task had similar instructions as the predictive task and the two groups of depressed patients had no differences in RT although the melancholic depressed were less accurate than non-melancholic and HC. Melancholia had no effects on performance in self-paced saccade tasks.

Smooth pursuit eye movements (SPEM).

In 1991, Abel et al. studied smooth pursuit gain and catch-up saccade in affective disorders and schizophrenia. When the constant stimuli velocity was 5°/s, MDD and BD patients had higher CUS rates than HD, whereas for 20°/s velocity, MDD and BD subjects had fewer CUS errors than schizophrenic patients. Amador et al. (1991) observed that manic

patients had more abnormalities in SPEM than controls. Another study of Tien et al. (1996) found no difference between BD and control in RMS and RT in pursuit task. Flechtner et al. (2009) explored SPEM in 34 MDD patients. Patients exhibited lower pursuit gain than HC and lower CUS errors than schizophrenic patients. Sweeney et al. (1994) assessed pursuit EM in foveopetal and foveofugal task in BD, MDD, schizophrenic and control groups. In tasks based on foveopetal motion, depressed and bipolar patients demonstrated reduced pursuit gain compared to HC. Moreover, depressed patients had more difficulties to initiate pursuit before their first CUS than HC. In tasks based on foveofugal motion, depressed and bipolar patients also exhibited lower open loop pursuit gain and lower closed loop pursuit gain than controls. Depressed patients had fewer abnormal visual fixations than schizophrenic patients regardless of psychotic features (Amador et al., 1995). Neuroleptic medication and variation of clinical state in MDD had no impact on EM performances (Flechtner, Steinacher, Sauer, & Mackert, 2002). Lencer et al. (Lencer et al., 2004) found in pursuit task that MDD and BD patients had higher initial eye acceleration and lower post-saccadic velocity gain than HC. These characteristics led to a higher gain difference in MDD and BD patients than in HC. Fabicsh et al. (2009) showed that depressed patients had also higher peak gain than schizophrenic patients. Iacono et al. (1982) observed that lithium induced a greater number of errors during SPEM in unipolar and bipolar patients. However, Gooding et al. (1993) found no effect of lithium treatment on pursuit performance from the time of initial testing to the time of retest. Furthermore, electroconvulsive therapy (ECT) disrupted SPEM with an improvement of pursuit abnormalities after 2 sessions of ECT and at 2 months follow-up (Malaspina et al., 1994)

Fixation task

In 2000, Gooding et al. found no differences in saccade count regardless of the amplitude, and total number of saccade between BD patients, HC and schizophrenic patients, whatever the eccentricities. Studying rapid cycling BD, Malsert et al. (2012) observed that patients in manic phase had a higher number of NS inhibition errors than those in depressive or euthymic phase. Furthermore, for all phases of BD, patients had higher a percentage of NS inhibition errors than HC.

Memory guided saccade task

In 2006, Winograd-Gurvich et al. compared melancholic and non-melancholic depression in a memory guided saccade task. A higher RT, a decrease in peak velocity, and an increase in the number of hypometric saccades characterized melancholic patients. Non melancholic patients had only an increase in peak velocity. Suzuki et al. (1982) explored EM dysfunction in mood disorders, schizophrenia, neurotic disorders, and control population. Mood disorders groups, mainly composed of MDD patients, had a higher number of fixations, total eye scanning length, mean of saccade length and higher response search score than schizophrenic patients. However, MDD did not differ from healthy subjects. Chen et al. (1993) investigated memory impairment in MDD. These authors found a higher fixation number, total and average fixation duration in MDD than in non-MDD in both task conditions. MDD patients were less accurate than controls in target-plus-cue trials and cue-only trials. In other words, patients were less accurate when they were required to find two targets instead of one.

(Please insert Table 3 here)

Emotion

A detailed table listing emotional exploration characteristics in 2 groups is presented in table 4. In 2000, Mogg et al. investigated emotional biases in generalized anxiety disorder (GAD) and MDD, by using EM recording. Examining four different types of emotions (sad, happy, neutral, threatening), depressed patients did not differ from GAD patients or HC for RT and direction of initial EM. However, Eizenman et al. in 2003 found an increase in fixation time and average glance duration on dysphoric images for MDD when compared to HC but not for other emotions (i.e., threat and anxiety, interpersonal attachment and social contact). In BD population, Bestelmeyer et al. (2004) observed an impact of picture type (i.e., landscapes, fractals, faces, noise) rather than social content of the picture in EM. Patients with BD were characterized by slower saccadic peak velocity and lower saccade amplitude compared to healthy control for all picture types. Using the same paradigms as Eizenman et al., Kellough et al. (2008) obtained concordant results in MDD. Depressed patients fixed more and longer dysphoric emotion compared to HC, and the opposite was true for positive pictures. However, depressed patients fixed first positive and threat pictures rather than dysphoric or neutral. A study of Sears et al. in 2011 explored the effect of history of

depression in emotion attention biases. Depressed patients with history of depression had higher number of fixations and higher total fixation time for anxiety related pictures compared to patients with no history of depression. Opposite results were found for positive images. Regarding the first picture fixed, previously depressed patients fixed more depression-related pictures than non-previously depressed ones. A recent meta-analysis from Armstrong and Olatunji (2012) summarized the attentional biases in affective disorders. Depressed individuals were characterized by a reduction of initial orientation to pleasant stimuli compared to non-depressed. However, this meta-analysis did not show any increase in vigilance for threatening stimuli. Regarding the maintenance of gaze, depressed subjects had an increase in attention for dysphoric pictures and conversely for positive picture. A more recent work of Sanchez et al. in 2013, which studied stress in depression, found no effect of emotional valence of picture on initial orientation and fixation frequency. In contrast, depressed patients had longer total fixation time on angry and sad emotional faces than HC. Wells et al. (2013) explored the effect of antidepressant (ATD) medication on emotion perception in MDD. The consumption of ATD led to higher mean gaze duration on positive pictures and fewer fixations on dysphoric images in medicated depressed patients. Gracia-Blanco et al. (2001) investigated attentional bias on emotional pictures in different phases of BD. Only depressive bipolar disorder (dBD) patients had fewer fixations on happy images compared to HC, but all groups of patients had a higher number of fixations on threatening pictures. Similar results were found for the percentage of fixation. Moreover, all BD patients more often fixed the first image when this was positive.

(Please insert Table 4 here)

Discussion

Psychomotor disturbance in unipolar and bipolar depression

Eye movement tasks are a useful tool to investigate cognitive and motor functioning, through exploration of basic and high levels of motor control including spatial working memory, prediction and response suppression.

Depressed unipolar patients would present a psychomotor retardation quantified by an increase in the RT in both the prosaccade and antisaccade tasks (Mahlberg et al., 2001). These impairments of motor and cognitive aspects of movement production were previously observed in other tasks such as fine motor tasks (Pier, Hulstijn, & Sabbe, 2004; Sabbe, Hulstijn, Van Hoof, & Zitman, 1996), gait analysis (Hausdorff, Peng, Goldberger, & Stoll, 2004) or measure of ideational retardation (Brebion, Smith, & Allilaire, 1995; Smith, Brebion, Banquet, & Allilaire, 1994). The alterations of movement production were more pronounced in melancholic depressed patients compared to non-melancholic (Parker, Roy, Wilhelm, Mitchell, & Hadzi-Pavlovic, 2000; Winograd-Gurvich et al., 2006). Several studies hypothesized specific alterations of motricity in melancholic compared to non-melancholic depression (Parker et al., 2000; Winograd-Gurvich et al., 2006).

Bipolar subjects were also characterized by an increase in reaction time in prosaccade and antisaccade tasks. These deficits were higher in the depressive phase than in the manic phase. At the same time, dBD could present an inhibition deficit leading to an increase in the antisaccade error rates (Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Szekely, et al., 2012). These characteristics may be related to some clinical dimensions of BD such as the production of impulsive processes (Swann, 2010). Indeed, the behavioral disinhibition could represent a central dimension of the manic phase (Larson, Shear, Krikorian, Welge, & Strakowski, 2005; Swann, Pazzaglia, Nicholls, Dougherty, & Moeller, 2003) causing an inability to shift from a given behavior over time.

Neurophysiology

The neurobiology of depression has been associated with an alteration in prefrontal and orbitofrontal cortices. Depressed patients have demonstrated a reduction of performance when they perform visual pursuit tasks. Indeed, they would retain a good perception of visual information, but would have alterations of sensorimotor integration processes in line with the initial extraction of information that could be responsible for precision alteration found in this task (Fabisch et al., 2009; Van der Linden & Hupet, 1994). A deficit in PS performance could be related to functional alterations affecting cortical structures such as FEF and superior colliculus (Schall, 2004). The impairment of the FEF associated with deficit in the interaction between the visual pursuit system and saccadic system could induce a deficit in visual pursuit performance (Rosano et al., 2002).

The increase in RT in MGS task for the melancholic population could result from a change in FEF and posterior parietal cortex structure (Winograd-Gurvich et al., 2006). Non-melancholic depressed patients were not characterized by a psychomotor retardation but an increase in saccadic peak velocity. Cortical structures interfering with MGS performances are mainly the cerebellum and basal ganglia (Dreher & Grafman, 2002; Ivry & Keele, 1989). The cerebellum is involved in timing of movement within short time intervals (Clarke, Ivry, Grinband, Roberts, & Shimizu, 1996) whereas the basal ganglia is involved within longer time intervals (Meck, 1996). All these mechanisms also mobilize other structures such as the DLPFC (E. Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005).

In the antisaccade task, the BD patients had a more severe inhibition deficit in manic phase than in depressive or euthymic phases. The DLPFC seems to be involved in the inhibition of saccades generated by the superior colliculus (Condy, Rivaud-Pechoux, Ostendorf, Ploner, & Gaymard, 2004; Kaufman, Pratt, Levine, & Black, 2010). Inhibition deficit observed in BD could play a fundamental role in this clinic expression because it may be linked to various dimensions such as impulsivity (Jeanningros, Mazzola-Pomietto, & Kaladjian, 2008).

Negative Emotion

The majority of the studies included in our review found an attraction for negative emotion and a reduced orientation to positive emotion in depression (Armstrong & Olatunji, 2012). The capacity of emotional information processing would depend on perceptive, attentional and memory resources (Brosch, Scherer, Grandjean, & Sander, 2013). Depression is associated in the perceptual field with a greater focus on negative pictures. Depressed patients tend to maintain their attention on negative images stable over time, helping to keep the disorder by rumination of negative information (Horn & Leigh, 2011; Joormann & Gotlib, 2008; Levens & Gotlib, 2010) and by the inability to inhibit the negative emotional processing (Goeleven, De Raedt, Baert, & Koster, 2006; Joormann & Gotlib, 2010). Some studies highlighted conflicting results, with a lack of initial orientation on negative information (De Raedt & Koster, 2010; Kellough et al., 2008; Mogg, Bradbury, & Bradley, 2006; Wisco, 2009). According to these studies, depression is characterized by a negative bias in memory encoding processes rather than by a change in attentional processes (Williams, 1997). The attentional bias has been found to be specific to anxiety (vigilance hypothesis) and

the memory bias, specific to depression (maintenance hypothesis) (Peckham, McHugh, & Otto, 2010; Weierich & Treat, 2008). The presence of negativity bias was also confirmed by studies using emotional picture presentation with a time of presentation above 10s (Armstrong & Olatunji, 2012). However, some factors, such as aging, may well moderate those effects. In our recent study, (Lundqvist, Esteves, & Öhman, 2004), we found specific characteristics of visual fixations and scanning strategies in elderly MDD patients. Older adults with depression have been characterized by a disengagement of their visual fixations from key features of sad and neutral faces [i.e., lower total fixation duration and fewer fixations on emotional regions (eyes and mouth) compared to HC]. In this case, positivity effects accompanying emotional processing in aging could account for interactions between ageing and depression. In any event, a reversal seems to occur in comparison to what is usually reported in younger depressive patients.

Bipolar subjects focus more on threatening pictures regardless of the disease phase, but more frequently during the euthymic phase. Depressive BD patients, as MDD patients, exhibit a decrease of fixation time on positive pictures and an increase on negative images. Garcia-Blanco et al. (2001) have shown that the bipolar phase effect (depressive - euthymic - manic) had an impact on attention. Patients with dBD were unable to maintain eye contact on a positive picture. This cognitive bias likely alters emotional self-regulation processes and plays a role in the maintenance of the disease. This relative lack of interest for the positive image could be an "anhedonic bias". Similar kinds of cognitive effects were found in MDD and would be involved in maintenance of the disease (Fritzsche et al., 2010). In contrast, these effects were not found on mBD which correspond to an evaluation conflict between negative and positive emotions (Mansell, Morrison, Reid, Lowens, & Tai, 2007). The presence of a bias towards threatening pictures in the eBD could increase emotional reactivity and contribute to the onset or exacerbation of affective episodes. The bias towards threatening images therefore seems to be a marker of vulnerability to depressive episodes.

Factors influencing the basic dynamics of EM

Several factors can interfere with elementary properties of eye movements in various tasks. Age and EM may interact, leading to a slower RT and longer saccade duration (Eisenbarth & Alpers, 2011). If gender can modify emotion recognition (Cellerino, Borghetti, & Sartucci, 2004) and influence EM in emotional tasks, it would have no impact on the more

basic saccadic performances (Wilson, Glue, Ball, & Nutt, 1993). Intelligence (Evdokimidis et al., 2002) and cognitive performance (Schwaninger, Wallraven, Cunningham, & Chiller-Glaus, 2006) are also involved in EM performance. Subtypes of unipolar or bipolar disorders have been characterized by specific symptoms, which could provoke modifications of EM depending on these subgroups (Winograd-Gurvich et al., 2006). For example, melancholy reduces EM performances in depressed population (Winograd-Gurvich, et al., 2006). Moreover, EM impairments could depend on the severity of the depression (Joormann & Gotlib, 2007). In unipolar and bipolar populations, medication could change EM performances. Benzodiazepine could cause a decrease in saccadic peak velocity (Green, King, & Trimble, 2000), an increase in RT (Fafrowicz et al., 1995) and antisaccade ER (Green & King, 1998) as well as an alteration of saccadic visual pursuit (Van Nechel, 2007). Antidepressant treatment (Flehtner et al., 2002; Gooding & Tallent, 2001) as well as antipsychotic drugs (Flehtner et al., 2002) would not influence antisaccade velocity, RT and ER. Finally, Sweeney et al. (1997) highlighted an increase in saccadic RT and a decrease in saccadic velocity in schizophrenic patients treated by antipsychotics.

Conclusion

Eye movements have been used to identify the characteristics of motor and cognitive alteration in MDD and BD. The psychomotor retardation specificity associated with each disorder helps us distinguish these two populations (Parker et al., 2000). Eye movement studies have also been used to differentiate melancholic from non-melancholic depressed patients (Winograd-Gurvich et al., 2006). The association between the analysis technique of EM and other exploratory methods of motricity (clinical ERD, fine motor tasks, gait analysis, cognitive measure) could also contribute to improve the comprehension of these mechanisms. The analysis of bipolar patient's inhibition capacities could have a diagnosis interest identifying of the different phases of disorder at an early stage (depressive - euthymic-manic).

Future eye tracking studies could further improve the comprehension of physiopathological mechanisms in depression by focusing on the involvement of specific cortical regions (especially, DLPFC and FEF). Visual information processing, dependent on genetic factors and brain physiology could constitute a sensitive analysis vector of pathophysiological processes of depression (Arolt et al., 1996; Matthyse et al., 2004). On the

therapeutic level, the study of RT could be a predictive factor of treatment response as suggested by the studies of Malsert (Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Poulet, et al., 2012) and Crevits (Crevits et al., 2005).

Depression is a mood disorder linked to an alteration of emotional perception that may lead to a reduction of social interaction skills. Analysis of emotional information processing based on eye tracking technologies could be used to further identify negative biases that may be associated with the reduction of attentional allocation to positive stimuli as a function of episode severity (Sears et al., 2011). Even if the alteration is dependent on the severity of the disease, this impairment seems to be relatively stable over time and is sometimes also present in healthy subjects with increased risk of depression, which suggests endophenotypic characteristics (Bediou, Saoud, Harmer, & Krolak-Salmon, 2009). Moreover, similarly several studies have reported the presence of altered EM in remitted patients (Joormann & Gotlib, 2010; Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Szekely, et al., 2012).

To conclude, the results reported in this review highlight the need for additional research efforts in order to solve the contradictions raised by this review (e.g., interactions between age and depressive disorders), and to systematically account for medication effects and their potential interactions with the core perceptual-motor effects of each disorder. Moreover, the current state of the literature on EM and depression has permitted us to establish that i) unipolar depressed patients have been characterized by psychomotor retardation and negative emotional bias, and ii) bipolar depressed patients present psychomotor retardation, inhibition deficit and are attracted by negative emotions. All these data are clinically useful for i) understanding the link between emotion regulation, cognition and mood disorders, ii) differentiating unipolar and bipolar disorders, and iii) evaluating therapeutic response.

Acknowledgements

The authors are grateful to Richard Medeiros, Medical Editor of Medical Editing International, for editing the manuscript.

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique : PHRC n°2009-A00942-55). The sponsor has no role in the study.

References

- Abel, L. A., Friedman, L., Jesberger, J., Malki, A., & Meltzer, H. Y. (1991). Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 29(11), 1063-1072.
- Amador, X. F., Malaspina, D., Sackeim, H. A., Coleman, E. A., Kaufmann, C. A., Hasan, A., & Gorman, J. M. (1995). Visual fixation and smooth pursuit eye movement abnormalities in patients with schizophrenia and their relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(2), 197-206.
- Amador, X. F., Sackeim, H. A., Mukherjee, S., Halperin, R., Neeley, P., Maclin, E., & Schnur, D. (1991). Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities in schizophrenia. Comparison to mania and normal controls. *Schizophr Res*, 5(2), 135-144.
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clin Psychol Rev*, 32(8), 704-723.
- Arolt, V., Lencer, R., Nolte, A., Muller-Myhsok, B., Purmann, S., Schurmann, M., . . . Schwinger, E. (1996). Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet*, 67(6), 564-579.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Bediou, Benoit, Saoud, Mohamed, Harmer, Catherine, & Krolak-Salmon, Pierre. (2009). L'analyse des visages dans la dépression. *L'Évolution Psychiatrique*, 74(1), 79-91.
- Bennabi, D., Vandel, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *Biomed Res Int*, 2013, 158746.
- Brebion, G., Smith, M. J., & Allilaire, J. F. (1995). Psychometric characteristics of ideational retardation in depressives. *Br J Clin Psychol*, 34 (Pt 3), 371-381.

- Bronstein, A. M., & Kennard, C. (1987). Predictive eye saccades are different from visually triggered saccades. *Vision Res*, 27(4), 517-520.
- Brosch, T., Scherer, K. R., Grandjean, D., & Sander, D. (2013). The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly*, 143, w13786.
- Cellerino, A., Borghetti, D., & Sartucci, F. (2004). Sex differences in face gender recognition in humans. *Brain Res Bull*, 63(6), 443-449.
- Clarke, Sean, Ivry, Richard, Grinband, Jack, Roberts, Seth, & Shimizu, Naomi. (1996). Exploring the domain of the cerebellar timing system. In A. P. María & A. Julio (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. Volume 115, pp. 257-280): North-Holland.
- Condy, C., Rivaud-Pechoux, S., Ostendorf, F., Ploner, C. J., & Gaymard, B. (2004). Neural substrate of antisaccades: role of subcortical structures. *Neurology*, 63(9), 1571-1578.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995a). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychol Med*, 25(3), 461-471.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995b). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med*, 25(3), 473-483.
- Crevits, L., Van den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., & Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Research*, 135(2), 113-119.
- Currie, J., & Ramsden, B. . (1991). Validation of a clinical antisaccadic eye movements test in the assessment of dementia. *Archive Neurology*, 48, 949.
- De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 50-70.
- Diefendorf, A. R. , & Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31, 451-489.

- Dreher, J. C., & Grafman, J. (2002). The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur J Neurosci*, 16(8), 1609-1619.
- Eisenbarth, H., & Alpers, G. W. (2011). Happy mouth and sad eyes: scanning emotional facial expressions. *Emotion*, 11(4), 860-865.
- Eizenman, M., Yu, L. H., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., & Levitan, R. D. (2003). A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 118(2), 117-128.
- Elderkin-Thompson, V., Hellemann, G., Pham, D., & Kumar, A. (2009). Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24(5), 459-468.
- Ettinger, U., Antonova, E., Crawford, T. J., Mitterschiffthaler, M. T., Goswami, S., Sharma, T., & Kumari, V. (2005). Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage*, 24(2), 487-494.
- Evdokimidis, I. , Smyrnis, N., Constantinidis, T.S., Stefanis, N.C., Avramopoulos, D., Paximadis, C., . . . Stefanis, C.N. (2002). The antisaccade task in a sample of 2,006 young men: I. Normal population characteristics. *Experimental brain research*, 147, 45-52.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, 36(9), 885-899.
- Everling, S., & Munoz, D. P. (2000). Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *The Journal of Neuroscience*, 20(1), 387-400.
- Fabisch, K., Fitz, W., Fabisch, H., Haas-Krammer, A., Klug, G., Zapotoczky, S., & Kapfhammer, H. P. (2009). Sinusoidal smooth pursuit eye tracking at different stimulus frequencies: position error and velocity error before catch-up saccades in schizophrenia and in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(9), 855-865.

- Fafrowicz, M., Unrug, A., Marek, T., van Luijtelaaar, G., Noworol, C., & Coenen, A. (1995). Effects of diazepam and buspirone on reaction time of saccadic eye movements. *Neuropsychobiology*, 32(3), 156-160.
- Flechtner, K.M. , Steinacher, B., Sauer, R , & Mackert, A. (2002). Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 49-53.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res*, 38(2), 137-144.
- Fritzsche, A., Dahme, B., Gotlib, I. H., Joormann, J., Magnussen, H., Watz, H., . . . von Leupoldt, A. (2010). Specificity of cognitive biases in patients with current depression and remitted depression and in patients with asthma. *Psychol Med*, 40(5), 815-826.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39(2), 147-165.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1998). Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research*, 123(1-2), 159-163.
- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *J Affect Disord*, 93(1-3), 149-157.
- Gooding, D. C., & Basso, M. A. (2008). The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn*, 68(3), 371-390.
- Gooding, D. C., Grabowski, J. A., & Hendershot, C. S. (2000). Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. *Psychiatry Res*, 97(2-3), 119-128.
- Gooding, D. C., Iacono, W. G., Katsanis, J., Beiser, M., & Grove, W. M. (1993). The association between lithium carbonate and smooth pursuit eye tracking among first-episode patients with psychotic affective disorders. *Psychophysiology*, 30(1), 3-9.
- Gooding, D. C., Mohapatra, L., & Shea, H. B. (2004). Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychological Medicine*, 34(5), 921-932.

- Gooding, D. C., & Tallent, K. A. (2001). The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 189(1), 8-16.
- Gooding, D.C., Iacono, W.G., Katsanis, J., Beiser, M., & Grove, W.M. (1993). The association between lithium carbonate and smooth pursuit eye tracking among first-episode patients with psychotic affective disorders. *Psychophysiology*, 30, 3-9.
- Green, J. F., & King, D. J. (1998). The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility. *Biological Psychiatry*, 44(8), 709-715.
- Green, J. F., King, D. J., & Trimble, K. M. (2000). Antisaccade and smooth pursuit eye movements in healthy subjects receiving sertraline and lorazepam. *J Psychopharmacol*, 14(1), 30-36.
- Harnishfeger, K.K. (1995). The development of cognitive inhibition : theories, definitions and research evidence. In F. N. Dempster & C. J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 175-204). San Diego: Academic Press.
- Harris, M. S., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Res*, 170(2-3), 150-156.
- Hausdorff, J. M., Peng, C. K., Goldberger, A. L., & Stoll, A. L. (2004). Gait unsteadiness and fall risk in two affective disorders: a preliminary study. *BMC Psychiatry*, 4, 39.
- Henderson, J. M., Shinkareva, S. V., Wang, J., Luke, S. G., & Olejarczyk, J. (2013). Predicting cognitive state from eye movements. *PLoS One*, 8(5), e64937.
- Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Guzman, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 43(9), 855-863.

- Holmqvist, K., Nyström, M., Andersson, R., Dewhurst, R., Jarodzka, H., & van de Weijer, J. (2011). *Eye Tracking: A comprehensive guide to methods and measures*: OUP Oxford.
- Horn, A. K., & Leigh, R. J. (2011). The anatomy and physiology of the ocular motor system. *Handb Clin Neurol*, 102, 21-69.
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68(3), 327-340.
- Iacono, W. G., Peloquin, L. J., Lumry, A. E., Valentine, R. H., & Tuason, V. B. (1982). Eye tracking in patients with unipolar and bipolar affective disorders in remission. *J Abnorm Psychol*, 91(1), 35-44.
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci*, 1(2), 136-152.
- Jeanningros, R., Mazzola-Pomietto, P., & Kaladjian, A. (2008). [Neuroanatomical correlates of impulse control disorders in manic states] *L'information psychiatrique*, 84(2), 121-128.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol*, 116(1), 80-85.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol*, 117(1), 182-192.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cogn Emot*, 24(2), 281-298.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W. G., & Grove, W. M. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 468-472.
- Kaufman, L. D., Pratt, J., Levine, B., & Black, S. E. (2010). Antisaccades: a probe into the dorsolateral prefrontal cortex in Alzheimer's disease. A critical review. *J Alzheimers Dis*, 19(3), 781-793.

- Kellough, J.L., Beevers, C.G., Ellis, A.J., & Wells, T.T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 1238–1243.
- Larson, E. R., Shear, P. K., Krikorian, R., Welge, J., & Strakowski, S. M. (2005). Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(2), 163-172.
- Leigh, R.J., & Zee, D.S. (2006). *The neurology of eye movements*: Oxford University Press.
- Lencer, R., Trillenberg, P., Trillenberg-Krecker, K., Junghanns, K., Kordon, A., Broocks, A., . . . Arolt, V. (2004). Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 34(3), 451-460.
- Levens, S. M., & Gotlib, I. H. (2010). Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. *J Exp Psychol Gen*, 139(4), 654-664.
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: a trait versus state-based distinction? *Biol Psychiatry*, 52(4), 338-348.
- Lundqvist, Daniel, Esteves, Francisco, & Öhman, Arne. (2004). The face of wrath: The role of features and configurations in conveying social threat. *Cognition and Emotion*, 18(2), 161-182.
- Mahlberg, R., Steinacher, B., Mackert, A., & Flechtner, K. M. (2001). Basic parameters of saccadic eye movements--differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(5), 205-210.
- Malaspina, D., Amador, X. F., Coleman, E. A., Mayr, T. L., Friedman, J. H., & Sackeim, H. A. (1994). Smooth pursuit eye movement abnormality in severe major depression: effects of ECT and clinical recovery. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(1), 36-42.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Poulet, E., Szekely, D., . . . Marendaz, C. (2012). Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: a pilot study. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 1051-1053.

- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., & Marendaz, C. (2012). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: a two-case follow-up study. *Front Psychiatry*, 3, 112.
- Mansell, W., Morrison, A.P., Reid, G., Lowens, I., & Tai, S. (2007). The interpretation of, and responses to, changes in internal states: an integrative cognitive model of mood swings and bipolar disorders *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 35, 515-539.
- Matthyse, S., Holzman, P. S., Gusella, J. F., Levy, D. L., Harte, C. B., Jorgensen, A., . . . Parnas, J. (2004). Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 128B(1), 30-36.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(3-4), 227-242.
- Mogg, K., Bradbury, K. E., & Bradley, B. P. (2006). Interpretation of ambiguous information in clinical depression. *Behav Res Ther*, 44(10), 1411-1419.
- Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 109(4), 695-704.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, Prisma. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 8(5), 336-341.
- Nuding, U., Ono, S., Mustari, M. J., Buttner, U., & Glasauer, S. (2008). A theory of the dual pathways for smooth pursuit based on dynamic gain control. *J Neurophysiol*, 99(6), 2798-2808.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord*, 59(3), 217-224.
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress Anxiety*, 27(12), 1135-1142.

- Pier, M. P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. (2004). Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *J Psychiatr Res*, 38(4), 425-435.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, 126(Pt 6), 1460-1473.
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D.C. (2005). *The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders*: Cambridge University Press.
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., . . . Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50(1), 1-11.
- Rosano, C., Krisky, C. M., Welling, J. S., Eddy, W. F., Luna, B., Thulborn, K. R., & Sweeney, J. A. (2002). Pursuit and saccadic eye movement subregions in human frontal eye field: a high-resolution fMRI investigation. *Cereb Cortex*, 12(2), 107-115.
- Sabbe, B., Hulstijn, W., Van Hoof, J., & Zitman, F. (1996). Fine motor retardation and depression. *J Psychiatr Res*, 30(4), 295-306.
- Schall, J. D. (2004). On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades. *Vision Res*, 44(12), 1453-1467.
- Schwaninger, A., Wallraven, C., Cunningham, D. W., & Chiller-Glaus, S. D. (2006). Processing of facial identity and expression: a psychophysical, physiological, and computational perspective. *Prog Brain Res*, 156, 321-343.
- Sears, Christopher, Newman, Kristin, Ference, Jennifer, & Thomas, Charmaine. (2011). Attention to Emotional Images in Previously Depressed Individuals: An Eye-Tracking Study. *Cognitive Therapy and Research*, 35(6), 517-528.
- Sereno, A. B., & Holzman, P. S. (1993). Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *J Cogn Neurosci*, 5(3), 303-316.

- Smith, M. J., Brebion, G., Banquet, J. P., & Allilaire, J. F. (1994). Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. *J Psychiatr Res*, 28(4), 401-411.
- Surguladze, S. A., Young, A. W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, 18(2), 212-218.
- Swann, A. C. (2010). Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiol Psychiatr Soc*, 19(2), 120-130.
- Swann, A. C., Pazzaglia, P., Nicholls, A., Dougherty, D. M., & Moeller, F. G. (2003). Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 73(1-2), 105-111.
- Sweeney, J. A., Bauer, K. S., Keshavan, M. S., Haas, G. L., Schooler, N. R., & Kroboth, P. D. (1997). Adverse effects of risperidone on eye movement activity: a comparison of risperidone and haloperidol in antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 16(3), 217-228.
- Theeuwes, J., Kramer, A. F., Hahn, S., & Irwin, D.E. (1998). Our eyes do not always go where we want them to go: Capture of the eyes by new objects. *Psychological Science*, 9(5), 379-385.
- Tien, A. Y., Ross, D. E., Pearlson, G., & Strauss, M. E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 184(6), 331-338.
- Tse, W. S., & Bond, A. J. (2004). The impact of depression on social skills. *J Nerv Ment Dis*, 192(4), 260-268.
- Van der Linden, M., & Hupet, M. (1994). *Le Vieillissement cognitif*: Presses Universitaires de France - PUF.
- Van Nechel, C. (2007). Les anomalies oculomotrices dues aux médicaments. *Bull. Soc. belge Ophtalmol.*, 304, 179-184.
- Weierich, M. R., & Treat, T. A. (2008). Theories and measurement of visual attentional processing in anxiety. *Cognition & Emotion*, 22(6), 985-1018.

- Wells, T. T., Clerkin, E. M., Ellis, A. J., & Beevers, C. G. (2013). Effect of Antidepressant Medication Use on Emotional Information Processing in Major Depression. *Am J Psychiatry*.
- Williams, J.M.G. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders*: John Wiley & Sons.
- Wilson, S.J., Glue, P., Ball, D., & Nutt, D.J. (1993). Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 86, 69-74.
- Winograd-Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P. B., Millist, L., & White, O. B. (2006). Ocular motor differences between melancholic and non-melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 193-203.
- Wisco, B. E. (2009). Depressive cognition: self-reference and depth of processing. *Clin Psychol Rev*, 29(4), 382-392.
- Young, L. R., & Sheena, D. (1975). Eye-movement measurement techniques. *Am Psychol*, 30(3), 315-330.

Table 1: Studies exploring saccadic eye movements

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Eye movements tasks	Dependent variables	Results
Chen <i>et al.</i> (2013)	19 MDD 19 HC	DSM-IV	28.3 (4.65) 27.9 (4.6)	No medication ATD for the test	FVT	NF, FD, aFD	NF: MDD > HC (p<.00001) aFD: MDD > HC (p=.039) FD: MDD > HC (p<.00001) Cues effect; gaze rate: MDD > HC (p<.00001)
Malsert <i>et al.</i> (2012)	2 rcBD 9 HC	DSM-IV	P1:53 P2:60 34 (11)	MS AP ATD	AS PS NS	iER, RT	iER depressive phase: P1 > HC (AS - NS); P2 > HC (AS); iER manic phase : P1 > HC (AS - NS) ; P2 > HC (AS - NS); iER manic phase > depressive phase - euthymic phase PS correct RT: manic < depressive (p < .05)
Malsert <i>et al.</i> (2012)	8 MDD	DSM-IV	55 (13.3)	rTMS + venlafaxine rTMS + placebo venlafaxine sham rTMS + venlafaxine	AS	RT, ER	Correlation between HDRS - AS RT: Resp>nonResp (p<.03) ER: Resp<nonResp before treatment (p < .024)
Suzuki <i>et al.</i> (2009)	251 Schizo 111 MD 28 ND 250 HC	BPRS	37.9 (11.3) 44.3 (12.8) 32.7 (10.3) 37.1 (11.3)	ATD	Retention task Comparison task	NF, TESL, MESL, RSS	NF : MD > Schizo (p<.01); MD = HC TESL : MD > Schizo (p<.01); MD = HC MESL : MD > Schizo (p<.01); MD = HC RSS: MD > Schizo (p<.01); MD = HC
Harris <i>et al.</i> (2009)	59 Schizo 15 MDD 9 BD 106 HC	DSM-IV	Not specified	No medication	VGS AS	Gain, RT ER, RT	Gain: hypometric saccade (MDD > HC, p<.001) RT: ns ER: MDD > HC (p<.001); BD > HC (p<.05) RT: MDD > all other groups (p<.006)
Fabisch <i>et al.</i> (2009)	19 MDD 21 Schizo 21 HC	DSM-IV	36.8 (12.2) 34.4 (8.3) 37.8 (5.9)	ATD	SPEM VGS	Peak gain, CUS error CUS velocities	Peak gain: Schizo < MDD (p<.001) All other variables: ns
Winograd-Gurvich <i>et al.</i> (2006)	9 Mel 10 non-Mel 15 HC	DSM-IV	47.8 40.8 42.8	ATD BZP AP thyroid hormones MS	sMGT tsMGT	RT, accuracy, peak velocity, saccade duration, anticipatory, inhibition error RT, primary saccade, peak Velocity, duration RT, primary saccade, peak velocity, duration	RT : mel< non-mel (p<.05) All other variables : ns RT: mel< HC (p<.05) All other variables: ns All variables: ns

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Eye movements tasks	Dependent variables	Results
Winograd-Gurvich <i>et al.</i> (2006)	9 Mel 10 non-Mel 15 HC	DSM-IV	47.8 40.8 42.8	ATD BZP AP thyroid hormones MS	Self-paced saccade task Oddball task	Intersaccadic interval, accuracy - primary saccade, accuracy - final eye position, peak velocity RT, Accuracy	All variables: ns Accuracy: mel < non-mel (p<.05); mel < HC (p<.01) RT: ns
Crevits <i>et al.</i> (2005)	11 MDD	DSM-IV	49.5 (17.1)	ATD Anxiolytic rTMS	VGS PS AS	RT, ER RT, ER RT, ER	All variables: ns All variables: ns RT: After rTMS < Before rTMS (p<.01) ER: ns
Gooding <i>et al.</i> (2004)	23 Schizo 10 BD	DSM-IV	44 (sample)	AP MS ATD Anxiolytic Anti parkinsonian agent	AS Refixation task	Accuracy (%error), Correct RT, Error RT Accuracy (%error) Correct RT	All variable : T1 = T2; ns Correct RT T1 > Error RT T1 (p<.05); Correct RT T2 > Error RT T2 (p<.05) All variable : T1 = T2; ns
Lencer <i>et al.</i> (2004)	16 Schizo 15 AD (11MDD + 4dBD) 18 OCD 33 HC	DSM-IV	32.6 (10) 41.9 (11.4) 31.8 (8.8) 31.5 (6.4)	AP ATD Anxiolytic	Foveofugal task Foveopetal task	Initial saccade RT, initial saccade position error, post saccadic velocity gain, steady state velocity gain, gain difference CUS RT, CUS position errors, initial eye acceleration, pursuit RT, post saccadic velocity gain, steady state velocity gain	Post saccadic velocity gain: AD < HC (p<.05) Gain difference: AD > HC (p<.05) All other variables: ns Initial eye acceleration: AD > HC (p<.05) All other variables: ns
Flechlner <i>et al.</i> (2002)	44 Schizo 34 MDD 42 HC	DSM-III-R	30.7 (7.2) 46.9 (11) 34.3 (10.9)	Neuroleptic aACH SSRI TCA MS	SPEM	Pursuit gain, CUS Anticipatory saccade, BS, SWJ	All variables: no significance difference between all time for all groups
Mahlberg <i>et al.</i> (2001)	38 Schizo 32 MDD 42 HC	DSM-III-R	30.3 (6.8) 46.6 (11.1) 34.4 (11)	AP MS ATD Anti-parkinsonian agent	PS Predictive saccade	Peak velocity, RT, Accuracy, Correction Peak velocity, Correction	RT: MDD > HC (p=.002) All other variables: ns Correction: MDD > HC (p=.0009) Peak velocity: ns

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Eye movements tasks	Dependent variables	Results
Gooding <i>et al.</i> (2001)	34 Schizo 21 BD 30HC	DSM-IV	38.3 (9.2) 39 (9.5) 35 (10.2)	AP MS ATD Anti-parkinsonian agent	AS	RT, ER	ER: BD > HC (p<.05) RT: ns
Gooding <i>et al.</i> (2000)	34 Schizo 21 BD 30HC	DSM-IV	38.3 (9.2) 39 (9.5) 35 (10.2)	AP MS ATD aACH	Fixation task SPEM	Saccade count, Total saccade Quality score	Saccade count: For all excentricities: ns Total saccade: ns Quality score: ns
Sweeney <i>et al.</i> (1999)	24 HC 26 non-BD 9 BD 12 unmedicated chronic Schizo 20 treatment naive Schizo	DSM-IV	29 (9) 30 (10.6) 30 (12.4) 31 (7.6) 31 (11.3)	Medication free	Foveopetal task Foveofugal task	Closed loop pursuit gain, % of trials with pursuit before saccade, Pursuit latency Pursuit gain in the first 100 ms, pursuit gain after the frist 100 ms, initial saccade gain	Closed loop pursuit gain: 8°/s: BD < HC (p<.01); 16°/s: MDD < HC (p<.01), BD < HC (p<.01); 24°/s: BD < HC (p<.05); 32°/s: ns % of trials with pursuit before saccade: 8°/s: MDD < HC (p<.05); 16°/s: MDD < HC (p<.05); 24°/s: ns; 32°/s: MDD < HC (p<.05) Pursuit latency: for all velocities, ns Pursuit gain in the first 100 ms: MDD < HC (p<.05), BD < HC (p<.01); 16°/s: MDD < HC (p<.05), BD < HC (p<.01); 24°/s: MDD < HC (p<.05), BD < HC (p<.05) Pursuit gain after the first 100 ms: 8°/s: ns; 16°/s: BD < HC (p<.05); 24°/s: BD < HC (p<.05) Initial saccade gain: 8°/s: BD < HC (p<.05); 16°/s: BD < HC (p<.05); 24°/s: ns
Flechtner <i>et al.</i> (1997)	34 MDD 43 Schizo 42 HC	DSM-III-R	46.9 (11) 30.7 (7.2) 34.3 (10.9)	Neuroleptic	SPEM	Pursuit gain, CUS, anticipatory saccade, BUS, SWJ	Pursuit gain: MDD < HC (p=.042) CUS: MDD < Schizo, (p=.019) All other variables: ns
Katsanis <i>et al.</i> (1997)	33 Schizo 55 Relative schizo 9 MDD 12 BD 38 HC	DSM-III-R	33.6 (10.9) 43.1 (15.8) 29 (9.4) 32.4 (13.8) 38.6 (14.4)	AP MS Anti-parkinsonian agent BZP aACH	AS	Error rates, RT correct, RT incorrect	ER: BD > HC (p<.05) All other variables: ns
Tien <i>et al.</i> (1996)	29 Schizo 26 BD 55 HC	DSM-III-R	32 (12) 39 (14) 47 (21)	ATD AP MS	Sine task TPR task AS	RMSE RT RT Error rates	Smooth pursuit RMSE: ns; correlation between AS error and RMSE (r = .7; p=.0002) RT: ns RT: ns ER: ns ; BD > HC (p<.0001); correlation between BD, WSCT and AS error rates (p=.0017) correlation between BD, SANS, SAPS, BPRS and AS error rates (p=.0002)

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Eye movements tasks	Dependent variables	Results
Amador <i>et al.</i> (1995)	24 MDD 31 Schizo	DSM-III-R	57 (15.1) 30.6 (7)	BZP	SPEM FT	Target waveform (% abn) Abnormal Fixation	Target waveform : ns Abnormal fixation: MDD < Schizo (p<.0008); MDD with psychotic features (n = 10): VF: MDD < Schizo (p<.004); target waveform: ns
Crawford <i>et al.</i> (1995a)	18 Schizo 18 BD 10 anxD 31 HC	DSM-III-R	39 (13) 42 (12) 44 (9) 39 (11)	ATD	Reflex saccade AS Remembered saccade Predictive saccade	RT, gain, FEP RT, gain, FEP, distraction errors RT, Gain, FEP, Distraction errors RT, Gain, FEP	All variables: ns RT: BD < HC (p<.05) FEP: BD < Schizo (p<.001) All other variables: ns Distraction errors: BD < Schizo (p<.001) All other variables: ns All variables: ns
Crawford <i>et al.</i> (1995b)	40 Schizo +NL 18 Schizo -NL 14 BD +NL 18 BD -NL	DSM-III-R	39.3 (12.3) 39.4 (13.2) 43.6 (12.1) 42.1 (12.3)	AP Antiparkinsonian agent	Reflex saccade AS Remembered saccade Predictive saccade	RT, gain, FEP RT, Gain, FEP, Distraction errors RT, Gain, FEP, Distraction errors RT, gain, FEP	All variables: ns All variables: ns All variables: ns RT: ns Gain: BD +NL > BD -NL (p<.05) FEP: BD +NL > BD -NL (p<.05)
Malaspina <i>et al.</i> (1994)	6 dBD 18 MDD 20 HC 30 Schizo	SADS	57 (15.1) 28.9 (5.6) 30.6 (7)	BZP ECT	SPEM	% abn, large saccades	All variables: ns Improvement of % abn after 2 sessions of ECT and at 2 month follow-up
Sereno and Holzman (1993)	16 Schizo 12 AD 14 HC	DSM-III-R	32.6 29.9 32.3	Anxiolytic Neuroleptic Antiparkinsonian agent Anti-seizure ATD MS	Saccade task	RT, ER	All variables: ns
Gooding <i>et al.</i> (1993)	26 MDD 31 BD	DSM-III	Not specified	ATD AP MS	SPEM	RMS, rating, intrusive saccade	All variables: no effect of lithium
Amador <i>et al.</i> (1991)	12 BD 30 schizo 20 HC	DSM-III	40.8 (13.7) 33.5 (6.7) 29.8 (5.8)	AP MS BZP	SPEM	Monitor (% abn), target waveform (% abn)	Monitor: Schizo > BD > HC (p<.01) Target waveform: BD > HC (p<.001)

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Eye movements tasks	Dependent variables	Results
Abel <i>et al.</i> (1991)	23 Schizo 16 AD (12 MDD + 4 BD) 21 HC	SADS-L	37.4 (9) 48.4 (12.4) 37.5 (10.9)	Neuroleptic ATD	SPEM	TWAG, CUS rates, CUS amplitude	CUS rates: 5°/s: AD > HC (p<.05); 20°/s: AD < Schizo (p<.05) All other variables: ns
Iacono <i>et al.</i> (1982)	25 MDD remitted 24 BD remitted 46 HC	SADS-L	37.9 (12.9) 36 (12.1) 35 (11.9)	ATD MS	SPEM	RT, RMSE	All variables: ns greater RMSE for patients with higher frequency of prior episodes of the disorder

Legend: aACh, anticholinergic; AD, Affective Disorders; aFD, average Fixation Duration; anxD, anxiety Disorder; AP, Antipsychotic; AS, Antisaccade; ATD, Antidepressant; BD, Bipolar Disorder; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; BUS, Back-Up Saccades; BZP, Benzodiazepine; CUS, Catch-Up Saccade; dBD, depressive Bipolar Disorder; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ECT, Electroconvulsive therapy; ER, Error rate; FD, Fixation Duration; FEP, Final Eye Position; FT, Fixation task; FVT, Free Viewing Task; HC, Healthy Control; iER, inhibition Error Rate; MDD, Major Depressive Disorder; Mel, Melancholic; MESL, Mean Eye Scanning Length; MS, Mood Stabilizer; ND, Neurotic Disorder; NF, Number of Fixation; +NL, with Neuroleptic treatment; -NL, without Neuroleptic treatment; non-Mel, non-Melancholic; non-resp, non responder; NS, No Saccade; ns, not significant; OCD, Obsessive Compulsive Disorder; PS, Prosaccade; rcBD, rapid cycling Bipolar Disorder; resp, responder; RMS, Root Mean Square; RMSE, Root Mean Square Error; RSS, Response Search Score; RT, Reaction Time; rTMS, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; SADS-L, Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia - Lifetime version; SANS, Scale for Assessing Negative Symptoms; SAPS, Scale for Assessing Positive Symptoms; Schizo, Schizophrenia; sMGT, Simple Memory-Guided Task; SPEM, Smooth Pursuit Eye Movements; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SWJ, Square Wave Jerk; TCA, Tricyclic Antidepressant; TESL, Total Eye Scanning Length; TRS, Temporally Random Saccade; tsMGT, two-step Memory-Guided Task; TWAG, Time-Weight Average Gain; VGS, Visually Guided Saccade; WSCT, Wisconsin Card Sorting Test; % abn , percentage abnormalities

Table 2: Studies exploring emotional exploration by eye movements

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Stimulus	Emotion	Dependent variable	Results
García-Blanco <i>et al.</i> (2014)	20 dBD 23 eBD 23 mBD 20 HC	DSM-IV	51.3 (10.2) 40.7 (10.7) 42.4 (12.1) 40.6 (13.4)	Lithium AE AP ATD Anxiolytic	Pictures from IAPS	Sad Threat Positive Neutral	Percent time attending to stimulus, percent fixation per stimulus category, location of the first fixation, mean glance duration MGD, mean NF	PT: Threatening: (dBD – eBD – mBD > HC; p=.007) - Positive (dBD < HC p=.03) - Sad : ns ; Neutral : ns PF: Threatening: (dBD – eBD – mBD > HC; p=.005) - Positive (dBD < HC; p=.007) - Sad : ns ; Neutral : ns LFF: all BD: Threat and positive > Neutral MGD: all BD = HC in all conditions
Wells <i>et al.</i> (2013)	26 MDD medication free 21 MDD with ATD 47 HC	DSM-IV	31.3 (8.7) 37.2 (12.8) 33.6 (11.2)	ATD	Images from IAPS	Dysphoric Threat Positive Neutral	MGD, mean NF	MGD : Positive (Medicated > Unmedicated; p<.05) NF : Dysphoric (Unmedicated > Medicated; p<.05)
Sanchez <i>et al.</i> (2013)	16 MDD 19 HC	DSM-IV	39.6 (12.7) 37.3 (9.9)	no medication	Pictures from KEDF	Happy Angry Sad	Initial orientation, % of fixation, % fixation time, attentional engagement condition, attentional disengagement condition	Initial orientation : ns Fixation frequency : no group effect Fixation time : Angry (MDD > HC; p<.05) - Sad (MDD > HC; p<.05) AEC : ns ADC : Sad (MDD > HC; p<.05)
Armstrong and Olatunji, (2012)	563 anxD 532 non anxD 162 MDD 257 non-MDD 65 unselect	not specified	not specified	not specified	Faces Pictures Words	Threat Pleasant Dysphoric	Vigilance hypothesis, maintenance of gaze	Vigilance hypothesis: pleasant: depressed < non depressed (p<.05); all other emotions: ns Maintenance of gaze: dysphoric: depressed > non depressed (p<.01); all other emotions: ns
Sears <i>et al.</i> (2011)	38 ndep 15 pdep 24 dysphoric	DSM-IV	20.7 (3.4) 21.3 (4.1) 22.6 (3.2)	not specified	Images from the internet and IAPS	Depression-related Anxiety-related Positive Neutral	Initially fixated images NF Total FT	Initially fixated images: depression-related: pdep > ndep (p<.05); all other emotions: ns NF: anxiety-related: pdep > ndep (p<.05); positive: pdep < ndep (p<.05); all other emotions: ns Total FT : anxiety-related: pdep > ndep (p<.05); positive: pdep < ndep (p<.05); all other emotions: ns

Authors	N	Diagnosis criteria	Age (years)	Treatments	Stimulus	Emotion	Dependent variable	Results
Kellough <i>et al.</i> (2008)	15 MDD 45 HC	DSM-IV	all: 18.2 (0.9)	not specified	Images from IAPS	Dysphoric Threat Positive Neutral	Percent time attending to stimulus, percent fixation per stimulus category, location of the first fixation, mean glance duration	PT: Dysphoric (MDD > HC; p=.007); Positive (MDD < HC p=.03); all other emotion: ns PF: Dysphoric (MDD > HC; p=.005); Positive (MDD < HC; p=.007); all other emotions: ns LFF: Threat and positive > Neutral MGD: Dep = HC in all conditions
Bestelmeyer <i>et al.</i> (2006)	22 Schizo 19 BD 37 HC	DSM-IV	40.8 (12.3) 49.2 (10.6) 37.7 (11.1)	AP MS	Pictures from KEDF	Anger Fear Neutral Sadness Disgust Happiness Surprise	Fixation duration, number of fixation, saccade peak velocity, saccade amplitude, saccade duration	Independent picture type: NF, FT, SD : no significant difference between HC and BD SPV for all emotions: BD < HC (p<.05) SA for all emotions: BD > HC (p<.01)
Eizenman <i>et al.</i> (2003)	8 MDD 9 HC	DSM-IV	36.9 (9.7) 27 (5.7)	ATD BZP	Images from IAPS	Neutral Loss and Sadness Threat and anxiety	Fixation time, fixation frequencies, mean glance duration	FT: Dysphoric (MDD > HC, p=.004); all other emotions: ns Fixation frequencies : all emotions: ns MGD: Dysphoric (MDD > HC, p=.023); all other emotions: ns
Loughland <i>et al.</i> (2002)	52 AD (27 MDD + 17BD) 65 Schizo 61 HC	DSM-IV	36.9 (9.9) 34 (7.8) 25.7 (10.7)	AP MS ATD BZP	Faces from Ekman and Friesen set of monochrome pictures	Neutral Happy Sad	Accuracy, median FT, fixation scanpath length, NF	7 option accuracy: AD < HC (p<.03) Median FT: AD < HC (p<.006) Median FT: Happy - sad (AD < schizo; p<.01) Fixation scanpath length : AD < HC (p<.002) Fixation scanpath length : Sad (AD < schizo; p<.03) NF: AD < HC (p < 0.0001) ; AD < schizo (p <.006) NF Happy (AD > schizo ; p<.02) Index of fixations to features vs. non features : happy -sad : AD < HC; p<.001)
Mogg <i>et al.</i> (2000)	15 MDD 14 GAD 16 HC	Anxiety Disorder Interview schedule	40.8 (12) 41.5 (16) 36.7 (8.8)	ATD	Pictures (from their own database)	Sad Happy Neutral Threat	Reaction time, direction of initial eye movement	For all variables and all emotions: ns

Legend: anxD, anxiety Disorder; ADC, Attentional Disengagement Condition; AEC, Attentional Engagement Condition; AP, Antipsychotic; ATD, Antidepressant; BD, Bipolar Disorder; BZP, Benzodiazepine; dBD, depressive Bipolar Disorder; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; eBD, euthymic Bipolar Disorder; FT, Fixation Time; GAD, Generalized anxiety disorder; HC, Healthy Control; IAPS, International Affective Picture System; KEDF, Karolinska Directed Emotional Faces; LFF, Location of the First Fixation; mBD, manic Bipolar Disorder; MDD, Major Depressive Disorder; MGD, Mean Glance Duration; MS, Mood Stabilizer; ndep, never depressed; NF, Number of Fixation; non anxD, no anxiety Disorder; ns, not significant; pdep, previously depressed; PF, Percent Fixation; PT, Percent Time; SA, Saccade Amplitude; Schizo, Schizophrenia; SD, Saccade Duration; SPV, Saccadic Peak Velocity

Table 3. Saccadic eye movement's characteristics in unipolar and bipolar depression

Task	MDD	BD
PS, VGS, Refixation task		
RT	↗	-
Accuracy	↘	-
Peak velocity	→	-
Correction	→	
Antisaccade		
RT	↗	↗
ER	↗	↗
Accuracy	-	↘
Predictive		
RT	-	→
Accuracy	↘	→
FEP	-	→
Correction	↗	-
SPEM		
RT	-	-
Pursuit gain	↘	↘
CUS rates	↗	↗
RMS	-	→
Initial eye acceleration	↗	↗
SWJ	→	-
BUS	→	-
Fixation task		
Saccade count	-	→
Total saccade	-	→
Inhibition error	-	↗
MGS		
RT	↘	-
Peak velocity	→	-
Accuracy	→	-
NF	→	-
Total FD	→	-
Average FD	→	-

Legend. BD, Bipolar Disorder; BUS, Back-Up Saccades; CUS, Catch-up Saccade; ER, Error rates; FD, Fixation Duration; FEP, Final eye position; MDD, Major Depressive Disorder; MGS, Memory Guided Saccade; NF, Number of Fixation; PS, Prosaccade; RMS, Root Mean Square error; RT, Reaction Time; SPEM, Smooth Pursuit Eye Movement; SWJ, Square Wave Jerk; VGS, Visually Guided Saccade; ↗, increase; ↘, decrease; →, not effect; -, not specified

Table 4. Emotional exploration's characteristics in unipolar and bipolar depression.

Emotion	MDD	BD
Dysphoric		
MGD	↗	-
Threatening		
RT	→	-
MGD	→	↗
NF	-	↗
Sadness		
RT	→	-
MGD	↗	→
NF	↘	→
SPV	-	↘
SA	-	↘
Accuracy	↘	-
Fear		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Disgust		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Anger		
MGD	↗	-
SPV	-	↘
SA	-	↘
NF	→	-
Depressed-related		
Initially fixated image	↗	-
Anxiety-related		
MGD	↗	-
NF	↗	-
Positive		
MGD	↘	→
NF	↘	↘
Happiness		
RT	→	-
SPV	-	↘
SA	-	↘
Accuracy	↘	-
NF	↘	↘
Surprise		
SPV	-	↘
SA	-	↘
Neutral		
RT	→	-
MGD	→	→
NF	↘	↘
SPV	-	↘
SA	-	↘
Accuracy	↘	-

Legend. BD, Bipolar Disorder; MDD, Major Depressive Disorder; MGD, Mean Glance Duration; NF, Number of Fixation; RT, Reaction Time; SA, Saccadic Amplitude; SPV, Saccadic Peak Velocity; ↗, increase; ↘ decrease; →, no effect; -, not specified.

III. ARTICLE 2: Saccadic eye movements in depressed elderly patients

Notre seconde étude avait pour objectif de caractériser les performances oculomotrices chez des sujets âgés atteints de dépression. Notre objectif secondaire était de mesurer les performances d'inhibition lors de la tâche d'antisaccades et de vérifier si ces capacités sont associées au ralentissement psychomoteur ou à un déficit spécifique des capacités d'inhibition.

Cette étude a été menée dans une population de personnes âgées de plus de 60 ans et composée de 20 patients dépressifs et de 47 sujets contrôles. Le temps de réaction et la précision des saccades ont été évalués dans une tâche de prosaccades afin d'obtenir des informations sur les paramètres de base des mouvements oculaires. Le temps de réaction, le taux d'erreur et le taux de correction ont été évalués dans la tâche d'antisaccades afin d'évaluer les capacités d'inhibition chez les sujets dépressifs âgés.

Les sujets dépressifs âgés présentaient des performances dégradées par rapport aux sujets contrôles, avec une augmentation du temps de réaction dans les deux tâches et du taux d'erreur à la tâche d'antisaccades comparativement aux sujets contrôles. L'augmentation du coût temporel de l'inhibition chez les sujets dépressifs suggérerait que le temps de réaction à la tâche d'antisaccades ne serait pas uniquement associé au ralentissement psychomoteur, mais pourrait également être associé à des altérations spécifiques des processus d'inhibition impliqués dans la tâche d'antisaccades. De plus, l'altération de ces performances est liée à la sévérité de la symptomatologie dépressive.

Cet article fournit de nouvelles perspectives concernant les mécanismes d'inhibition dans la dépression de la personne âgée. Ces résultats pourraient avoir un intérêt au niveau clinique afin de mieux appréhender les comportements critiques associés au déficit d'inhibition dans la dépression de la personne âgée.

Cet article est publié dans la revue *PLoS One* (IF : 3.53).



Saccadic Eye Movements in Depressed Elderly Patients

Nicolas Carvalho^{1,2*}, Nicolas Noiret^{1,4}, Pierre Vandel^{1,2,3}, Julie Monnin^{1,2,3}, Gilles Chopard^{1,2}, Eric Laurent^{4,5*}

1 Department of Clinical Psychiatry, University Hospital, Besançon, France, **2** E.A. 481, Laboratory of Neurosciences, University of Franche-Comté, Besançon, France, **3** CIC-IT 808 Inserm, Besançon University Hospital, Besançon, France, **4** E.A. 3188, Laboratory of Psychology, University of Franche-Comté, Besançon, France, **5** UMSR 3124/FED 4209 MSHE Ledoux, CNRS and University of Franche-Comté, Besançon, France

Abstract

The primary aim of this study was to characterize oculomotor performances in elderly depressed patients. The second aim was to investigate whether cognitive inhibition measured by the antisaccade task was associated with a psychomotor retardation or rather with a more specific cognitive-motor inhibition deficit. Twenty patients with a major depressive disorder and forty-seven healthy subjects performed two eye movement tasks. Saccadic reaction time and error rates were analyzed in the prosaccade task to obtain basic parameters of eye movements. Saccade latency, error rates and correction rates were evaluated in the antisaccade task to investigate inhibition capacities. Performances were impaired in patients, who exhibited a higher reaction time and error rates compared to controls. The higher time cost of inhibition suggested that the reaction time was not related to global psychomotor retardation alone. The higher time cost of inhibition could be explained by a specific alteration of inhibition processes evaluated by the antisaccade task. These changes were associated with the severity of depression. These findings provide a new perspective on cognitive inhibition in elderly depressed patients and could have important clinical implications for our understanding of critical behaviors involving deficits in inhibitory processes in the elderly.

Citation: Carvalho N, Noiret N, Vandel P, Monnin J, Chopard G, et al. (2014) Saccadic Eye Movements in Depressed Elderly Patients. PLoS ONE 9(8): e105355. doi:10.1371/journal.pone.0105355

Editor: Jan Kassubek, University of Ulm, Germany

Received: May 6, 2014; **Accepted:** July 21, 2014; **Published:** August 14, 2014

Copyright: © 2014 Carvalho et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. Data are from the saccadic eye movements in depressed elderly patients study whose authors may be contacted at nic.carvalh@gmail.com.

Funding: This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique: PHRC n°2009-A00942-55). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: nic.carvalh@gmail.com (NC); eric.laurent@univ-fcomte.fr (EL)

Introduction

Cognitive inhibition, a major component of executive functioning, has been found to be impaired in depressed patients [1,2]. This function has been defined as a deletion of an automated response by the deliberate control of this response based on changes in background characteristics [3] or previously activated processes [4]. Cognitive inhibition would affect the characteristics of inputs and outputs of distracter elements to make the analysis and response processes for relevant elements available and more effective [5]. Houghton and Tipper [6] have shown that inhibition processes correspond to the cognitive function applied to the content that should be deleted.

An effective way to assess cognitive inhibition is based on oculomotor measurements particularly through the prosaccade and the antisaccade tasks [7–9]. Prosaccades are usually conceived as reflexive eye movements towards a peripherally appearing target. The prosaccade task has been used to evaluate basic characteristics of speed, latency and accuracy of saccadic eye movements. In contrast, the antisaccade task probes the ability to inhibit the automatic orientation of the eye in the direction of a peripherally appearing target in the vision fields [10]. Antisaccades are conceived as highly voluntary eye movements in the opposite direction to a peripherally appearing target. The antisaccade task is more reliable for assessing the inhibition function compared to many other tasks [11]. Antisaccade latency and error rates (ER)

reflect critical cognitive abilities and can help us quantify an inhibition deficit [12].

A few reported studies have examined cognitive inhibition in depression. Sweeney *et al.* [13] showed that patients with depression - compared with healthy subjects - have greater difficulty in suppressing saccades towards a peripheral target in the antisaccade task. However, no difference in latency or speed was found. The study of Mahlberg *et al.* [14] showed that patients with depression had longer reaction times (RT) than controls in prosaccade tasks, suggesting that a psychomotor retardation affecting reflexive eye movement could characterize some depressive symptoms. The study conducted by De Lissnyder *et al.* [15] reported that dysphoric subjects had longer RT than controls in the antisaccade task. Globally, these results highlight the need to distinguish between basic reflexive components evaluated by prosaccade tasks and more elaborated executive processes involved in the inhibition required by the antisaccade task. A systematic distinction between these processes is critical to better characterize the kind of cognitive-motor processes that are altered in depression (i.e., global eye movement retardation *vs.* specific inhibitory disorder).

Moreover, all these studies only included young depressed patients. No information is available concerning oculomotor abilities in depressed elderly patients. Nevertheless, elderly depression differs from younger adult depression with a higher

sadness, a psychomotor retardation, a difficulty to express their pain [16], a deficit in motor response and in response selection [17]. Depression in the elderly remains under-diagnosed [18] due to many co-morbidities such as somatic disorders [19], cerebrovascular pathologies [20] or Alzheimer's disease [21].

The main objective of our research was to characterize oculomotor performances in elderly depressed patients. We hypothesized that depressed elderly patients would have a higher reaction time in both prosaccade and antisaccade tasks, because of global psychomotor retardation, which was previously reported in these patients. The second objective of this study was to determine whether higher antisaccade reaction time is only related to psychomotor retardation or if it is also due to a specific inhibitory problem. This is in accordance with the above mentioned alteration of response selection problems known in these patients.

Methods

1. Participants

Elderly depressed patients were recruited from the psychiatric wards of Besançon University Hospital. Non-depressed controls were mainly recruited from the open University, which welcomes many older adults. Twenty depressed patients and forty-seven controls were included and matched for age (± 5 years), sex, and education level. All patients had a major depressive disorder (MDD) according to the DSM-IV criteria [22], and a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [23] score higher than 25. Exclusion criteria for both groups were progressive psychiatric illness (e.g. schizophrenia, bipolar disorders), acute or chronic neurological pathologies (e.g. traumatic brain injury, brain tumors, stroke, and dementia) and presence of ophthalmic illnesses. Patients were all on stable medication at least for 4 weeks before inclusion screening. All patients were on antidepressants, 92% on anxiolytics, 80% benzodiazepines, 48% antipsychotics and 44% hypnotics. All participants gave their written informed consent to participate in the study. The research protocol was approved by the Committee for the Protection of Persons (CPP-Est-II), and was conducted in accordance with the principles laid down by the Declaration of Helsinki.

All participants underwent a complete neuropsychological battery of tests and eye movement tasks as described below. These assessments were performed within a maximum period of one month.

2. Neuropsychological assessment

The RAPID neuropsychological battery [24] was designed to ensure that no participant had cognitive impairments associated with early dementia. This battery included pencil and paper tasks assessing six cognitive domains: (1) *Global cognitive function*: Mini-Mental State Examination (MMSE) [25]; (2) *Attention/processing speed*: Trail Making Test Part A (TMT A) [26] and Crossing-Off Test (COT) [27]; (3) *Constructional praxis*: part of the Signoret's battery of cognitive efficacy (BEC 96) [28]; (4) *Executive function*: Trail Making Test Part B (TMT B) [26] and Isaacs Set Test (IST) [29]; (5) *Verbal Memory*: Memory Impairment Screen (MIS) [30] and Free and Cued Selective Recall Test (FCSRT) [31,32]; (6) *Language*: Picture naming task (DO 30) [24]. In addition to the RAPID battery, each participant completed the Stroop test [33] in order to measure inhibitory processing.

3. Eye movement tasks

All participants were seated in a quiet room. Eye movements were recorded using video-oculography techniques based on the

corneal reflection of infra-red light. We used an ASL EYE-TRAC 6 system (ASL - Bedford, MA.) with a H6 optic camera mounted in a chin rest for stabilizing the head position. This system permits to capture data with good temporal (sampling at 120 Hz) and spatial resolution (accuracy of 0.1° of the visual angle). The device was calibrated for each participant at the beginning of the experimental sessions. The standard calibration of Eye-Track 6 User Interface Program (Version 1.62.1.0) with 3×3 calibration points was initially used. This was followed by an auto-calibration procedure, the 9 green points appearing one after another when the device automatically detected the subject's eye. Each participant performed a prosaccade task and then an antisaccade task. These tasks were presented in two separate blocks, the prosaccade task before the antisaccade task. In the prosaccade task, participants were instructed to fix their gaze, as quickly and accurately as possible, on the red dot appearing in the periphery of the screen. In the antisaccade task, participants were instructed to fix their gaze, as quickly and accurately as possible, on the opposite side relative to the red dot appearing in periphery of the screen, [34]. Between the two tasks, an auto-calibration was then performed again.

For both tasks, each trial began with a 2-s presentation of a central fixation dot. After this time, the peripheral red target appeared horizontally (H), on the right or left, or vertically (V), on the top or bottom, at different eccentricity levels (4° ; 6° ; 8° ; 10°) in a randomized order (Figure 1) and for 2-s. The number of target eccentricity levels for the antisaccade task was limited in order to reduce its duration (4° ; 8°). There were 4 trials in each condition of dot presentation. The central dot and the peripheral dot diameters each subtended a visual angle of 0.6° .

Pictures were presented on a 21-in. LCD screen (ASUS LCD Monitor VH 196, 32 bits color, 1024 by 768 pixels screen resolution, refresh rate of 70 Hz) at a distance of 70 cm from the participants. The images subtended a visual angle of 32.6° . Inquisit software (Millisecond Software, Version 3.0.3.2, Seattle, WA) was used to create the different tasks.

4. Eye Movement data analysis

Analyses were performed using the ASL-Result software. Fixations, total duration of fixation, and RT were computed on the basis of fixation detection criteria. Periods during which the eye did not vary from more than 1° of visual angle during at least 100 ms were considered as fixations. Accuracy zones around the red dot measured 1.8° .

Prosaccade. Recorded data were the RT (i.e., the time between the appearance of the peripheral target and the start of the correct subsequent saccade), the gain corresponding to the ratio of the saccade amplitude divided by the target step amplitude. A gain of <1 indicated that the saccade was hypometric and a gain of >1 indicated that the saccade was hypermetric.

Antisaccade. The RT, the ER (i.e., percentage of trials with initial incorrect saccade corresponding to a saccade toward the peripheral target), and the correction factor (CF) (i.e., sequence made of a first saccade toward the peripheral dot position and a second saccade in the opposite direction) were recorded.

When the saccade RT was lower than 80 ms (typically anticipatory saccade response) [35] or higher than 600 ms (typically delayed response), trials were excluded from data analysis [36].

5. Statistical analyses

A Shapiro-Wilk test was performed to assess the normality of data. The equality of variance was controlled by a Fisher-Snedecor

Eye Movements in Elderly Depression

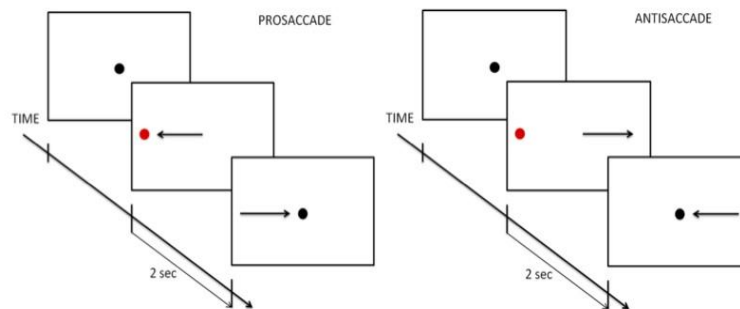


Figure 1. Eye movement tasks.
doi:10.1371/journal.pone.0105355.g001

test. Categorical variables were compared using the chi-square test or the Fisher's exact test (if the sample size was less than 5). Mixed ANOVAs including the factor group (depressed patients *vs.* controls), direction (horizontal *vs.* vertical) and eccentricity (4° ; 6° ; 8° ; 10°) were performed. Newman-Keuls post-hoc tests were applied when appropriate. The Greenhouse-Geisser correction was used when sphericity was not assumed.

Differences between both groups in the prosaccade and antisaccade tasks were evaluated using ANCOVAs including group (depressed, control) as a factor, and neuropsychological [All RAPID neuropsychological battery scores, MMSE, memory scores (free and total recall score of the FCSRT), information processing speed scores (Stroop M and C, TMT A, COT), executive functions scores (TMT B-A, IST, Stroop INT)] and psychiatric (MADRS) scores, as covariates.

The significance alpha level was fixed to 0.05. Effect sizes were measured by partial Eta squared (η^2_p), with small, medium and large effects defined as 0.01, 0.06 and 0.14 respectively [37]. All computations were performed using Stata Software release 10.1 (StataCorp, College Station, TX).

Results

Demographic, psychiatric and neuropsychological data of the two groups are presented in table 1. There was no significant differences in age (depressed mean = 70.4, SD = 9.62; control mean = 66.72, SD = 5.48; $W_{67} = 0.81$, $p = 0.41$), gender ($\chi^2_{(1)} = 1.10$, $p = 0.29$) or educational level ($\chi^2_{(3)} = 5.25$, $p = 0.21$) between patients and controls. Scores on the MADRS were significantly higher in the patient group (MADRS: $W_{67} = 6.36$, $p < 0.001$). Though patients with depression performed significantly worse than controls on most neuropsychological tests (Table 1), none of them had cognitive impairment sufficiently severe to constitute early dementia. As mentioned earlier, ANCOVAs were applied in order to control potential effects of neuropsychological performances on eye movements.

1. Differences in parameters of saccadic eye movements

1.1. Prosaccade reaction time. Depressed patients had a significantly higher RT than controls [$F(1,65) = 24.71$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.27$, $d = 1.3$] (Table 2). There was no effect of direction [$F(1,65) = 2.27$, $p = 0.14$, $d_s < 0.76$], eccentricity [$F(1,65) = 2.5$, $p = 0.11$, $d_s < 0.77$] and no interaction between direction and eccentricity [$F(1,65) = 0.91$, $p = 0.34$, $d_s < 0.43$].

1.2. Prosaccade gain. The accuracy of prosaccade was not reduced in depressed group in comparison with the control group [$F(1,65) = 0.02$, $p = 0.89$, $\eta^2_p < 0.001$, $d = 0.04$] (Table 2).

1.3. Antisaccade reaction time. Depressed subjects had longer mean reaction times than controls [$F(1,65) = 22.11$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.26$, $d = 1.33$] (Table 2). There was a significant effect of direction [$F(1,65) = 10.98$, $p < 0.01$, $d_s > 0.28$]. Horizontal RT was significantly higher for depressed patients ($M = 420$ ms, $SD = 152$) than healthy controls ($M = 272$ ms, $SD = 52$) ($p < 0.05$; $d = 1.30$) but there was no difference in vertical direction ($M_{depressed} = 326$ ms, $SD_{depressed} = 138$; $M_{controls}$ mean = 296 ms, $SD_{controls} = 63$; $p = 0.22$; $d = 0.27$). There was no effect of eccentricity [$F(1,65) = 0.59$, $p = 0.44$, $d_s < 0.99$] and no interaction between direction and eccentricity [$F(1,65) = 0.05$, $p = 0.82$, $d_s < 0.04$].

1.4. Antisaccade error rate. Depressed patients had higher ER than controls [$F(1,65) = 23.68$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.27$, $d = 1.22$] (Table 2). There was no significant effect of direction [$F(1,65) = 0$, $p = 1$, $d_s < 1.15$], eccentricity [$F(1,65) = 0.001$, $p = 0.97$, $d_s < 0.99$] and no interaction between direction and eccentricity [$F(1,65) = 0.02$, $p = 0.87$, $d_s < 0.85$].

1.5. Antisaccade correction factor. Depressed patients and controls had a similar correction rate of antisaccade errors [$F(1,65) = 0.99$, $p = 0.32$, $\eta^2_p = 0.01$, $d < 0.001$] (Table 2).

2. Time cost of inhibition

In addition to direct measures of RT, the time cost of inhibition (antisaccade RT minus prosaccade RT) was calculated in order to control global eye movement retardation and provide a more reliable evaluation of the cognitive inhibition function (required in the antisaccade task). The time cost of inhibition was significantly higher in depressed patients ($M = 114$ ms, $SD = 89$) than in controls ($M = 53$ ms, $SD = 42$) [$F(1,65) = 30.69$; $p < 0.001$].

3. Analysis of confounding variables (ANCOVA)

Due to the significant disparity in cognitive performances of the depressed patients and controls, we reanalyzed the eye movement performances explored in the two tasks using neuropsychological tests as predictor variables. All RAPID neuropsychological scores, MMSE, memory scores, information processing scores and executive function scores were not found to be significant predictors for eye movement performance differences ($F_s > 0.01$; $p_s > 0.05$).

With a MADRS score of 31.7 for the depressed patients and 2.3 for the healthy controls, our data were reanalyzed using MADRS as a predictor variable of eye movement differences. As reported above, a mixed ANOVA had indicated that depressed patients had significantly lower eye movements performances than controls except for prosaccade gain and antisaccade CF. After adjustment

Table 1. Demographic and clinical data.

Characteristic	MDD(N = 20)	HC(N = 47)	p
Age	70.4±9.6	66.7±5.5	N.S.
Female	15(75)	29(61.7)	N.S.
Education (%)			N.S.
Low	25	21	N.S.
Medium	30	32	N.S.
High	45	47	N.S.
MADRS, (range 0–60)	31.7±5.6	2.3±2.3	<0.001
MIS Score, (range 0–8)	7.4±0.6	7.8±0.5	<0.001
IST Score,	31.3±5.3	43.3±5.8	<0.001
MMSE score, (range 0–30)	26.1±3.2	29.1±0.9	<0.001
FCSRT score, (range 0–48)			
Free recall	20.4±7.1	26.3±4.4	0.02
Total recall	43.4±6.8	45.7±2.5	N.S.
COT score,	145.6±48.4	213.7±42.1	<0.001
TMT score,			
Part A (range 0–150)	73.1±49.3	34.6±9.1	<0.001
Part B (range 0–300)	236.7±133.8	105.6±47.2	<0.001
BEC 96, (range 0–6)	5.6±1.1	6±0.2	0.03
DO 30, (range 0–30)	29.5±0.8	29.8±0.5	N.S.
Stroop Task score,			
Word	100±22.2	110.9±13.7	N.S.
Color	71.1±11.5	82.1±11.3	<0.001
Incompatible color-word	33.8±12.5	44±9	0.006
Interference	-8.3±9.5	-3.2±7.4	0.02

Legend: MDD, Major Depressive Disorder; HC, Healthy Controls; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MIS, Memory Screen Impairment; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; FCSRT, Free and Cued Selective Recall Test; COT, Crossing Off Test; TMT, Trail Making Test; BEC 96, Bec 96 figure Copy; DO 30, Picture naming task with 30 items; N.S., not significant.

Values given as n (%) or mean ± SD.

doi:10.1371/journal.pone.0105355.t001

by the MADRS, the oculomotor performances between the two groups did not differ significantly except for prosaccade gain and antisaccade CF. These results confirmed an effect of MADRS score on eye movements (Table 3).

Discussion

In this study, oculomotor impairments were found in elderly depressed patients. In the prosaccade and antisaccade tasks, depressed patients had higher RT and ER than controls.

Table 2. Means and standard deviations for the saccadic reaction time, gain, error and correction rates.

Oculomotor parameter	MDD(N = 20)	HC(N = 47)	p	η^2_p
Prosaccades				
RT (ms)	291±59	231±28	<0.001	0.27
Gain	0.97±0.3	0.98±0.03	N.S.	<0.001
Antisaccades				
RT (ms)	405±116	284±54	<0.001	0.26
ER (%)	62±28.6	31±21.5	<0.001	0.27
CF (%)	83±17.6	83±24.9	N.S.	0.01

Legend: MDD, Major Depressive Disorder; HC, Healthy Controls; RT, Reaction time; ER, Error Rates; CF, Correction Factor; N.S., not significant.

Values given as mean ± SD.

doi:10.1371/journal.pone.0105355.t002

Table 3. Eye movement performances×MADRS interaction between the 2 groups.

Covariable	Dependent variable	Group		
		F _{1,65}	p	η^2_p
MADRS	Pro RT	3.68	N.S.	0.05
	Pro gain	7.97	<0.01	0.11
	Anti RT	0.02	N.S.	<0.001
	Anti ER	0.5	N.S.	<0.01
	Anti CF	2.79	N.S.	<0.01
	Anti - Pro RT	0.96	N.S.	0.06

Legend: MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; Pro, Prosaccade; Anti, Antisaccade; RT, Reaction time; ER, Error Rates; CF, Correction Factor; η^2_p : effect size; N.S., not significant.

doi:10.1371/journal.pone.0105355.t003

For both groups, the RT was longer in the antisaccade task than in the prosaccade task due to the incompatibility between the target position and the target-directed movement. This result was consistent with those found in other studies [38,39]. Moreover, patients with depression had higher RT in both prosaccade and antisaccade task compared to controls.

We cannot deny the effect of global eye movement retardation, since we found significant differences in RT even in the prosaccade task. Many studies have shown altered cortical structures such as the cerebellum [40,41], the dorsolateral prefrontal cortex [42,43] and frontal eye fields [44] in depression that could play a role in the RT of eye saccade [45–47]. In our study, depressed patients also had higher ER in the antisaccade task. Alteration of motor adjustment could have played a role in the antisaccade task as well as in the prosaccade task [48].

However, we ensured that differences found in the antisaccade task were not only due to psychomotor retardation. First, we controlled neuropsychological performances. Second, we computed the time cost of inhibitory processes. Inhibitory processing is altered in patients with depression, which affects saccade latency. Inhibitory processing may be changed at the selection stage of the motor response [49] that is sent to the oculomotor system. Indeed, it has been suggested that an alteration of this function could be related to attentional biases observed in depression through its involvement in the selective attention process. It is also noteworthy that all differences that were reported concerning RT, gain and ER, in prosaccades, antisaccades, and in the differential measures specific to inhibition cost, were dependent on the MADRS scores, but globally not predicted by classic neuropsychological tests. Therefore, depression seems to be at the heart of the changes in eye movements, and not the result of more generic neuropsychological alterations. The relative independency of neuropsychological scores and eye movement performances in elderly depression constitutes eye tracking as a complementary tool for inhibitory capacity evaluation in depressive disorders.

However, our analyses suggest that psychomotor retardation was not the major cause of patients' worse performances in the antisaccade task. The depressed elderly also exhibited reduced performances on the interference score of the Stroop test. These results suggest an inhibition deficit in depressed patients affecting interference performance. However, it may be questioned whether this is the same deficit that causes impairment on the antisaccade task. Indeed, the lack of correlation between the Stroop interference score and antisaccade minus prosaccade RT ($\rho = -0.34$, $p = 0.16$), prosaccade gain ($\rho = 0.35$, $p = 0.15$) or antisaccade error rates ($\rho = 0.32$, $p = 0.19$) suggests that there

could be an additional specific alteration of the inhibition mechanism at the level of the movement planning process [50]. The antisaccade task requires a motor response at the opposite of the target whereas the Stroop test requires an incongruent motor response [51]. In the Stroop test, inhibition corresponds to both the interference (the mechanism that prevents irrelevant information entered in memory) and inhibition (active suppression process). Several studies using different tasks to assess the inhibition showed that the correlations between the scores of these tasks were low or nonexistent [52,53]. Several studies have reported a link between cognitive impairment and an inhibition deficit in depression [54–56] associated with pre-frontal cortex dysfunctions [57,58], especially when executive functions were scrutinized [59,60]. Other cognitive functions may also be linked to inhibition such as working memory [61,62]. However, these results remain controversial [54]. Methodological differences regarding the sample size and the heterogeneity of inclusion criteria could explain these disparities. Generally, the involvement of executive functions and inhibition mechanisms would be most important but this not only depends on the different types of depression [63–65], but also on their severity [56] and the age at the first depressive episode [66,67]. Additional efforts are needed to identify precise processes than underlie the changes in inhibitory capacities. For example, Crawford *et al.* [68] found that the RT in prosaccade and antisaccade tasks did not differ between patients with Alzheimer disease (AD) and control subjects. However, patients with AD had more ER in the antisaccade task. Moreover, these performances were correlated with the severity of cognitive impairment in AD patients [68,69]. In our study, elderly depressed patients had an inhibition deficit characterized by an higher ER in the antisaccade task, although the difference between depressed patients and controls in prosaccade and antisaccade RT seems to be related both to the effect of inhibition impairment and psychomotor retardation. These results were correlated with severity of the depression but not with cognitive impairment. Therefore, the current results may open new windows on specific moderation of the prefrontal cortex by affective circuits, possibly through amygdala-prefrontal cortex connections [70], even when stimuli are not emotional in nature. Current research also provides us with information about the specificity of motor inhibition impairment in elderly depressive patients, since this impairment is relatively independent from more cognitive-verbal processes measured by classic neuropsychological tests (e.g., Stroop test).

Inhibition deficit has been shown to be related to suicide risk in elderly depressed patients [71]. Cognitive inhibition is involved in

decision-making and could help the depressed patient in preventing late-life suicide [72]. Cognitive inhibition could also reduce the intrusion of suicidal ideation and rumination [71]. Alexopoulos [73] suggested that the presence of cognitive inhibition alteration could be predictive of a lack of therapeutic response to antidepressants in the depressed elderly. Moreover, Malsert *et al.* [74] reported that the RT and ER performances in antisaccade task were associated with the severity of depression and could predict response to transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex. Our results suggest that the oculomotor performances evaluated by the RT and the ER could be useful measurements of cognitive inhibition in elderly depressed patients. These performances are *complementary* to classical neuropsychological measurements since they seem to be at least partially independent. Further research would be required in order to confirm the interest of using eye movement measurements to predict treatment response or suicidal risks in elderly patients.

A possible limitation of this study, which is common to many experiments in the field, is related to the effect of drugs. Various studies have shown that drugs can affect eye movements [75]. Fafrowicz *et al.* [76] have highlighted an increase in saccadic RT in healthy volunteers treated by anxiolytic drugs. Green *et al.* [77] have also demonstrated an increase in antisaccade errors in schizophrenic patients treated by benzodiazepine. However, other series did not show any treatment effects on eye movements [78] or latency and ER for antisaccade in schizophrenic and depressed patients [79]. To reduce intervening effects, we ensured that all patients were in a stable phase of their disease and were not showing any clinical signs of drug side effects.

In conclusion, the results of this study have offered a new insight into the cognitive-motor inhibition impairment of elderly depressed patients. We used two simple eye movement tasks and additional data analysis focusing on the cost of inhibitory processes. Elderly depression was never previously studied based on this methodology. From a theoretical point of view, this questions the validity of a monolithic approach to cognitive inhibition. More specific conceptual categories are needed in order to account for the multiplicity of inhibitory processes and behaviors. From a clinical point of view, implications may include a more precise evaluation of inhibitory capacities in patients. Complementary research is needed in order to measure the predictive power of the manipulated variables on ecologically-relevant behaviors (i.e., suicidal risk, therapeutic response to treatment).

Acknowledgments

The authors are grateful to Richard Medeiros, Medical Editor of Medical Editing International for editing the manuscript, Emmanuel Haffen, Djamilia Bennabi, Laurianne Vuillez for psychiatric assessments and Gregory Tio for their useful suggestions.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: EL PV JM. Performed the experiments: NC NN PV GC. Analyzed the data: NC NN. Contributed reagents/materials/analysis tools: NC EL PV GC NN JM. Contributed to the writing of the manuscript: NC EL PV GC JM NN.

References

- Austin MP, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Ebmeier KP, et al. (1992) Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders* 25: 21–29.
- Foster SM, Davis HP, Kiskey MA (2013) Brain responses to emotional images related to cognitive ability in older adults. *Psychology and Aging* 28: 179–190.
- Nigg JT (2000) On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull* 126: 220–246.
- Harnishfeger KK (1995) The development of cognitive inhibition: theories, definitions and research evidence. In: Dempster FN, Brainerd CJ, editors. *Interference and inhibition in cognition*. San Diego: Academic Press. pp. 175–204.
- Harnishfeger KK, Bjorklund DF (1994) A developmental perspective on individual differences in inhibition. *Learning and Individual Differences* 6: 331–355.
- Houghton G, Tipper SP (1994) A model of inhibitory mechanisms in selective attention. Inhibitory processes in attention, memory, and language. In: Dagenbach D, Carr TH, editors. *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. San Diego, CA, US: Academic Press. pp. 53–112.
- Everling S, Munoz DP (2000) Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *The Journal of Neuroscience* 20: 387–400.
- Leigh RJ, Kennard C (2004) Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 127: 460–477.
- Hutton SB (2008) Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition* 68: 327–340.
- Rafal R, Henik A (1994) The neurology of inhibition: Integrating controlled and automatic processes. In: Dagenbach D, Carr TH, editors. *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. San Diego: Academic Press. pp. 1–51.
- Currie J, Ramsden B (1991) Validation of a clinical antisaccadic eye movements test in the assessment of dementia. *Archives of Neurology* 48: 949.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, et al. (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 41: 49–100.
- Sweeney JA, Strojwsky MH, Mann JJ, Thase ME (1998) Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biological Psychiatry* 43: 584–594.
- Mahlberg R, Steinacher B, Mackert A, Flechtner KM (2001) Basic parameters of saccadic eye movements—differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 251: 205–210.
- De Lissnyder E, Derakshan N, De Raedt R, Koster EH (2011) Depressive symptoms and cognitive control in a mixed antisaccade task: specific effects of depressive rumination. *Cognition & Emotion* 25: 886–897.
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M (2009) Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology* 5: 363–389.
- Joormann J, Yoon KL, Zetsche U (2007) Cognitive inhibition in depression. *Applied and preventive psychology* 12: 128–139.
- Mecocci P, Cherubini A, Mariani E, Ruggiero C, Senin U (2004) Depression in the elderly: new concepts and therapeutic approaches. *Aging Clinical and Experimental Research* 16: 176–189.
- Gallagher D, O'Regan C, Sava GM, Cronin H, Lawlor BA, et al. (2012) Depression, anxiety and cardiovascular disease: Which symptoms are associated with increased risk in community dwelling older adults? *Journal of Affective Disorders*.
- Alexopoulos GS (2006) The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry* 60: 1304–1305.
- Thorpe L, Groulx B (2001) Depressive syndromes in dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 28: S83–95.
- APA (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV®*. Paris: American Psychiatric Association.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 134: 382–389.
- Ferreira S, Vanholsbeek G, Chopard G, Piard A, Tio G, et al. (2010) [Comparative norms of RAPID neuropsychological battery tests for subjects aged between 50 and 89 years]. *Revue Neurologique* 166: 606–614.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *The Journal of Psychiatric Research* 12: 189–198.
- Reitan RM (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 8: 271–276.
- Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC (1999) Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 53: 956–962.
- Signoret J-L (1989) *Evaluation des troubles de la mémoire et des désordres cognitifs associés*. Paris, France: Ipsen.
- Isaacs B, Kennie AT (1973) The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British Journal of Psychiatry* 123: 467–470.
- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Slivinski MJ, et al. (1999) Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 52: 231–238.
- Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* 3: 13–36.

32. Van der Linden M, Coyette F, Poirineaud J, Kalafat M, Calicis F, et al. (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation des troubles de la mémoire Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille, France: Solal. pp. 25–44.
33. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643–662.
34. Everling S, Fischer B (1998) The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36: 885–899.
35. Fischer B, Weber H (1992) Characteristics of “anti” saccades in man. *Experimental Brain Research* 89: 415–424.
36. Nijboer T, Vree A, Dijkerman C, Van der Stigchel S (2010) Prism adaptation influences perception but not attention: evidence from antisaccades. *Neuroreport* 21: 386–389.
37. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
38. Godijn R, Kramer AF (2007) Antisaccade costs with static and dynamic targets. *Perception & Psychophysics* 69: 802–815.
39. Gooding DC, Mohapatra L, Shea HB (2004) Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychological Medicine* 34: 921–932.
40. Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, et al. (2010) Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Research* 182: 211–215.
41. Robinson FR, Fuchs AF (2001) The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annual Review of Neuroscience* 24: 981–1004.
42. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, et al. (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry* 46: 243–250.
43. Crevits L, Van den Abbeele D, Audenaert K, Goethals M, Dierick M (2005) Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Research* 135: 113–119.
44. Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Descelligny C (1998) Cortical control of saccades. *Experimental Brain Research* 123: 159–163.
45. Pierrot-Descelligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, et al. (2003) Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126: 1460–1473.
46. Pierrot-Descelligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S (2003) Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Progress in Brain Research* 142: 3–17.
47. Pierrot-Descelligny C, Milea D, Muri RM (2004) Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology* 17: 17–25.
48. Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Review Neuroscience* 5: 218–228.
49. Bonin-Guillaume S, Hasbroucq T, Blin O (2008) [Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging]. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillessement* 6: 137–144.
50. Hamilton AC, Martin RC (2005) Dissociations among tasks involving inhibition: a single-case study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 5: 1–13.
51. Unsworth N, Spillers GJ, Brewer GA, McMillan B (2011) Attention control and the antisaccade task: a response time distribution analysis. *Acta Psychologica* 137: 90–100.
52. Gallo JJ, Coyne JC (2000) The challenge of depression in late life: bridging science and service in primary care. *JAMA* 284: 1570–1572.
53. Kramer AF, Humphrey DG, Larish JF, Logan GD, Strayer DL (1994) Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychol Aging* 9: 491–512.
54. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry* 178: 200–206.
55. Baudic S, Tzortzis C, Barba GD, Traykov L (2004) Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 17: 195–201.
56. Boone KB, Lesser IM, Miller BL, Wohl M, Berman N, et al. (1995) Cognitive functioning in older depressed outpatients: Relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. *Neuropsychology* 9: 390–398.
57. Funahashi S (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research* 39: 147–165.
58. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB (2012) The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology* 98: 99–143.
59. Baudic S, Benisty S, Dalla Barba G, Traykov L (2007) [Impairment of executive function in elderly patients with major unipolar depression: influence of psychomotor retardation]. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillessement* 5: 65–71.
60. Marazziti D, Conso G, Pichetti M, Carlini M, Faravelli L (2010) Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology* 626: 83–86.
61. Eenshuistra RM, Ridderinkhof KR, van der Molen MW (2004) Age-related changes in antisaccade task performance: inhibitory control or working-memory engagement? *Brain and Cognition* 56: 177–188.
62. Gohier B, Ferracci L, Surguladze SA, Lawrence E, El Hage W, et al. (2009) Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 116: 100–105.
63. Basso MR, Bornstein RA (1999) Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 13: 69–75.
64. Palmer BW, Boone KB, Lesser IM, Wohl MA, Berman N, et al. (1996) Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *Journal of Affective Disorders* 41: 17–24.
65. Winograd-Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L, White OB (2006) Ocular motor differences between melancholic and non-melancholic depression. *Journal of Affective Disorders* 93: 193–203.
66. Alexopoulos GS (2003) Role of executive function in late-life depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 18–23.
67. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, Van Gorp WG (2000) Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 8: 201–208.
68. Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, Patel J, Dale M, et al. (2005) Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 57: 1052–1060.
69. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J (2003) Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 1272–1278.
70. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, et al. (2013) Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 73: 127–135.
71. Richard-Devantoy S, Jollant F, Kefi Z, Turecki G, Olié JP, et al. (2012) Deficit of cognitive inhibition in depressed elderly: a neurocognitive marker of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders* 140: 193–199.
72. Dombrowski AY, Butters MA, Reynolds CF, 3rd, Houck PR, Clark L, et al. (2008) Cognitive performance in suicidal depressed elderly: preliminary report. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 16: 109–115.
73. Alexopoulos GS (2005) Depression in the elderly. *Lancet* 365: 1961–1970.
74. Malsert J, Guyader N, Chauvin A, Polosan M, Poulet E, et al. (2012) Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: a pilot study. *Psychiatry Research* 200: 1051–1053.
75. Ball DM, Glue P, Wilson S, Nutt DJ (1991) Pharmacology of saccadic eye movements in man. I. Effects of the benzodiazepine receptor ligands midazolam and flumazenil. *Psychopharmacology* 105: 361–367.
76. Fafrowicz M, Unrug A, Marek T, van Luijckelaar G, Noworol C, et al. (1995) Effects of diazepam and buspirone on reaction time of saccadic eye movements. *Neuropsychobiology* 32: 156–160.
77. Green JF, King DJ (1998) The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility. *Biological Psychiatry* 44: 709–715.
78. Flechtner KM, Steinacher B, Sauer R, Mackert A (2002) Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252: 49–53.
79. Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM (1997) Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 106: 468–472.

IV. ARTICLE 3: Biases in visual attention to emotional scenes in elderly major depressive disorder: an eye tracking study

Cette troisième étude visait à évaluer les biais attentionnels dans la dépression de la personne âgée afin d'étudier les interactions entre le biais de négativité retrouvé dans la dépression du sujet adulte jeune et le biais de positivité retrouvé chez la personne âgée.

Nous avons évalué les performances oculomotrices lors de la présentation de paires d'images à valences émotionnelles négatives, positives et neutres chez 25 sujets dépressifs âgés comparativement à 43 sujets contrôles âgés. Pour chaque paire d'images présentée, nous avons calculé le temps total de fixation, le nombre de fixations, le temps de réaction, l'orientation initiale du regard et la durée moyenne du regard.

Dans notre étude, les sujets dépressifs âgés étaient caractérisés par une augmentation du nombre de fixations sur les images positives lorsque celles-ci étaient opposées à des images négatives. Étonnamment, les sujets contrôles âgés présentaient une augmentation du temps de fixation sur les images négatives lorsque celles-ci étaient opposées à des images positives. Par contre, les deux groupes de sujets orientaient initialement leur regard vers les images émotionnelles lorsqu'elles étaient opposées à des images neutres.

D'après ces résultats, le biais de positivité rapporté classiquement chez la personne âgée pourrait entrer en compétition avec le biais de négativité retrouvé chez les sujets dépressifs adultes jeunes. Il serait également possible que les sujets dépressifs âgés aient une diminution des capacités à gérer les émotions négatives associée à la diminution de leurs performances cognitives.

Cet article est actuellement soumis pour publication à la revue *Journal of Abnormal Psychology*.

Biases in visual attention to emotional scenes in elderly major depressive disorder: An eye tracking study.

Nicolas Carvalho^{1,2*}, Nicolas Noiret^{1,4}, Pierre Vandel^{1,2,3}, Gilles Chopard^{1,2}, Julie Monnin^{1,2,3},
Djamila Bennabi^{1,2}, Lauriane Vulliez^{1,2}, Emmanuel Haffen^{1,2,3,5}, Eric Laurent^{4,6}

¹Department of Clinical Psychiatry, University Hospital, Besançon, France

²E.A. 481, Laboratory of Neurosciences, University of Franche-Comté, Besançon, France

³CIC-IT 808 Inserm, Besançon University Hospital, Besançon, France

⁴E.A. 3188, Laboratory of Psychology, University of Franche-Comté, Besançon, France

⁵Fondation FondaMental, Albert Chenevier Hospital, Créteil, France

⁶UMSR 3124 / FED 4209 MSHE Ledoux, CNRS and University of Franche-Comté, Besançon, France

Abstract: 250 words **Text:** 4,754 words

Conflict of Interest: none

Clinical trial number: NCT01434940

* **Address for correspondence:** Nicolas Carvalho, Department of Clinical Psychiatry - Consultation, MEMCP niveau 1, Besançon University Hospital - Jean Minjoz, Boulevard Flemming, 25000 Besançon, France.

Phone: +33 381 218 073/ +33 381 218 444

(E-mail: nic.carvalh@gmail.com)

Co-corresponding author: Dr Eric LAURENT, E.A. 3188 Laboratoire de psychologie - Université de Franche-Comté, Besançon - UMSR 3124 - FED 4209 / CNRS / UTBM / UFC La Maison des sciences de l'homme et de l'environnement (MSHE) Claude Nicolas Ledoux - 30 rue Mègevand, 25030 Besançon France
Phone: [+33 381 665 471](tel:+333381665471)

Fax: [+33 381 665 440](tel:+333381665440)

(Email eric.laurent@univ-fcomte.fr)

Abstract

Background:

Major depressive disorder in adults has been associated with a negative emotional bias causing a focus of attention on negative information. In elderly non-depressed individuals, emotional processing is characterized by a positive bias, reflecting an increase in life satisfaction levels or a decrease in cognitive capacities. The aim of this study was to characterize emotional biases in elderly depression and to assess the interaction between positive and negative biases.

Method:

Eye movements of twenty-five elderly depressed inpatients and forty-three elderly controls were recorded by eye-tracking during the presentation of pairs of emotionally positive, negative, and neutral pictures. For each pair, total fixation duration, fixation number, reaction time, initial gaze orientation and mean glance duration were analyzed.

Results:

The elderly depressed subjects presented an increase in fixation time on positive pictures whereas the latter were opposed to negative images. Surprisingly, controls exhibited an increase in fixation time on negative pictures under the same presentation conditions. The two groups exhibited an initial orientation to emotional pictures when the latter were contrasted with neutral pictures.

Limitations:

Several factors such as the duration of image exposure, as well as type and complexity of the pictures, were not controlled in order to assess their potential influence on the attentional biases.

Conclusion:

In conclusion, our findings suggest that the positivity bias observed in aging would tend to compete with the negativity bias described in young adult depression or that elderly depressed patients have an inability to manage negative emotions in relation to their cognitive impairment.

Keywords: Elderly depression, emotional bias, eye movements, eye tracking

1. Introduction

Depression is a common and recurrent disorder dominated by sadness and/or loss of interest and pleasure for all or part of the activities (APA, 2000). Depression is also associated with cognitive impairments including psychomotor retardation, memory disorders, attention and executive impairments (Bennabi et al., 2013; Joormann and Gotlib, 2010; Matthews and Antes, 1992). Perturbations of emotional information processing are also present (Jouvent, 2008). More precisely, patients with depression exhibit bias during word analysis or emotional scene and face viewing. The Beck theory (Beck, 1976; Grimm et al., 2008) proposes that depressed patients have a negative cognitive bias congruent with their emotional state for information processing. This bias could be closely related to cognitive impairments and change emotional information processing (Caseras et al., 2007; Eizenman et al., 2003; Fritzsche et al., 2010). It could also reflect a strong salience of negative stimuli compared with other emotional stimuli (Rozin and Royzman, 2001) and would lead to an overstate interpretation of negative events (Hale, 1998; Tse and Bond, 2004). However, these findings are not unanimous and there is no published data available concerning elderly depressed subjects.

Normal aging, despite factors such as health status, cognitive decline and a decrease in social interactions, is linked to an increase in life satisfaction levels (Charles et al., 2003) and well-being (Mroczek and Kolarz, 1998). This has been related to the possible presence of a positivity bias which is characterized by a decrease in frequency and duration of negative emotions in daily life of elderly people (Carstensen et al., 2000). Two theories have been proposed to explain the positivity bias.

In the Socioemotional Selectivity Theory (SST) (Carstensen et al., 1999; Carstensen and Mikels, 2005) this bias is in relation to behavioral strategies changes. During aging, future time perspectives progressively vanish as time passes. As a consequence, the elderly would mobilize more efforts to maintain or increase their well-being, resulting in a focus and a preference for any content that would potentially increase their positive emotions (positivity effect).

In the Dynamic Integration Theory (DIT) (Labouvie-Vief, 2003), the research of an adjustment for maintaining the well-being among elderly would be strongly modified by a decrease in cognitive resources related to aging. Faced with intense emotional stimulation, the elderly would tend to disengage from unpleasant situations having a deleterious effect on well-being and cognitive performances (Li et al., 2004).

Although these two theories support the idea that emotion and cognition are two distinct concepts, there is a strong relationship between these two phenomena because emotional development would be a processes of cognitive maturity that is related to age (Labouvie-Vief, 2003). A recent cross-sectional study by Mill et al. (2009) confirmed the existence of an emotional bias in healthy elderly people. These authors found a decrease in the recognition of negative emotions such as sadness and anger (Isaacowitz et al., 2007), while others highlighted similar results for fear (Calder et al., 2003), but not for disgust (Suzuki et al., 2007). Conversely, some studies described an increase in the recognition of positive emotions such as happiness (Mather and Carstensen, 2005; Moreno et al., 1993).

Eizenman et al. (2003) found that depressed patients had longer fixation duration on sad emotional pictures compared to the other emotions. More recent studies (Caseras et al., 2007; Gotlib et al., 2004; Kellough et al., 2008) have confirmed the existence of a negative bias and the maintenance of attention on emotional information congruent with their emotional state (Fritzsche et al., 2010). However, no bias towards negative information has been found concerning the initial gaze orientation (De Raedt and Koster, 2010; Koster et al.; Mogg et al., 2006; Wisco, 2009).

To our knowledge, the evaluation of attentional biases towards emotional scenes among elderly depressed patients has never been previously reported. Studies have only been conducted in healthy elderly subjects and found a positivity bias in tasks using pairs of emotional images (Isaacowitz et al., 2006a, b). Several authors reported that healthy elderly participants focused on positive images as opposed to angry or sad pictures and there was an initial orientation towards neutral or positive pictures (Hahn et al., 2006; Knight et al., 2007; Rosler et al., 2005b).

The aim of this study was to identify the characteristics of emotional information processing in elderly depressed patients compared to controls by investigating eye movements during the presentation of emotional pairs of visual scenes. We predicted an interaction between the negativity bias related to the emotional depressed patient's state as well as the positive bias linked to aging. In other words, we hypothesized a neutralization of the depression-related information processing bias due to the positivity effect associated to aging, so that elderly depressed patients would be partially cognitively protected against recurrent retrieval of negative information.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty-five inpatients meeting DSM-IV (APA, 2000) criteria for Major Depressive Disorder (MDD) were recruited from the psychiatric ward of Besançon university hospital. Patients age ranged from 60 to 77 years ($M = 67.64$, $SD = 5.7$), 68% were female. They all scored equal or more than 25 on the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) corresponding to a severe depression. All patients were on stable medication at the time of screening inclusion. All patients took antidepressant drugs, 92% anxiolytics, i.e. 80% benzodiazepines, 48% antipsychotics and 44% hypnotics. Forty-three healthy elderly controls were recruited from the patients' relatives. Their age ranged from 61 to 76 years ($M = 67.55$, $S.D. = 4.01$) and 60.5% were female. Control subjects had no history of depression (and scored below than 25 on MADRS) or psychiatric illness (e.g. schizophrenia, bipolar disorders). Healthy participants received a financial compensation for their participation in the experiment.

Exclusion criteria in both groups were age below 60 years, presence of oculomotor disorders, and acute or chronic neurological pathologies (e.g., traumatic brain injury, brain tumors, stroke and dementia).

All participants gave written informed consent to participate in the study. Research protocol was approved by the Committee of Protection of Persons (CPP-Est-II), and was conducted in accordance with the principles laid down by the Declaration of Helsinki.

2.2. Neuropsychological assessment

RAPID neuropsychological battery test (Ferreira et al., 2010) was administered to each participant at baseline. This battery test was designed to assess several cognitive domains: (1) Global cognitive function: Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) ; (2) Attention/processing speed: Trail Making Test-Part A (TMT A) (Reitan, 1958) and Crossing Off Test (COT) (Goldman et al., 1999) ; (3) Executive function: Trail Making Test-Part B (TMT B) (Reitan, 1958) and Isaacs Set Test (IST) (Isaacs and Kennie, 1973) ; (4) Verbal Memory: Memory Impairment Screen (MIS) (Buschke et al., 1999) and Free and Cued Selective Recall Test (FCSRT) (Grober and Buschke, 1987; Van der Linden et al., 2004); (5) Language: Picture naming test (DO 30) (Ferreira et al., 2010) (6) Constructional praxis: part of the Signoret's battery of cognitive efficacy (BEC 96) (Signoret, 1989). In addition to

the RAPID battery test, all participants completed the Stroop test (Stroop, 1935) in order to measure inhibitory processing.

2.3. Materials and Apparatus

The stimuli consisted of 20 pairs of images simultaneously projected onto the screen. An image measured $14.6^\circ \times 8.5^\circ$ and each pair included a negative image coupled with a positive or a neutral image. The 20 slides appeared in a randomized order. Images were selected from the International Affective Picture System (IAPS), a standardized and validated set of images associated with affective ratings (pleasure = 1 vs. displeasure = 9), arousal (excitement = 1 vs. calm = 9) and dominance (feeling of control in the situation = 1 to 9) (Lang, 1999). In the present study, neutral images were selected to have valences ranging from 4 to 6 ($M = 5.1$; $ET = 0.41$). Negative images had lower valences ranging from 1 to 4 ($M = 2.35$; $ET = 0.53$) while positive images had higher valences ranging from 6 to 9 ($M = 7.45$; $ET = 0.53$). The three valence scores corresponding to the three categories of images were significantly different ($F(2,37) = 358.91$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.95$). Significant Newman-Keuls tests showed that a negative valence was different from positive ($p < 0.001$, $d = 9.62$) and neutral ($p < 0.001$, $d = 5.8$) valence. A positive valence was also significantly different from a positive add? ($p < 0.001$, $d = 4.96$).

Eye movements were recorded using video-oculography techniques based on both the corneal reflection principle and the infra-red light beam. We selected a system called H-HS6 (ASL® - Bedford - USA) fixed on a forehead/chinrest which helps to keep the patient's head fixed, which is important for the elderly population. This system also allows us to capture data with good temporal (sampling at 120Hz) and spatial resolution (accuracy of 0.1° of visual angle) at a distance of about 70 cm from the screen corresponding to a visual angle of 32.6° . Picture stimuli were presented using Inquisit™ software (Millisecond Software™, Version 3.0.3.2) on a 21-in. LCD screen (ASUS LCD Monitor VH 196, 32 bits color, 1280 by 1024 pixels screen resolution, refresh rate of 70Hz)

2.4. Procedure

Subjects were seated in a quiet room. The system was calibrated for each participant at the beginning of the experimental sessions. We initially used the standard calibration of the Eye-Track 6 User Interface Program® (Version 1.62.1.0) with a 3 x 3 green fixation points display. Then, we used the auto-calibration, the 9 green points appearing one after another when the device automatically detected the subject's eye. Under the two calibration conditions

subjects were asked to fix their eyes on the 9 points. After calibration, at the start of each pair, one black central dot appeared 2s. in the center of the screen. The 20 slides were shown sequentially for 15 seconds. Each emotional picture appeared once on the right, and the other on the left. Instructions were given via the text on the screen computer and repeated by the experimenter after calibration: "A black dot will appear on the screen, you will fix on it. Then the point will disappear and two images will appear. You can watch these images, as if they were appearing on television".

2.5. Statistical analysis

The data analyses were initially performed using the ASL-Result Standard software (ASL®, version 2.3.13). Eye behaviors were considered as fixations when the eye did not change its position from more than 1 degree of visual angle during at least 100 ms. Categorical variables were compared using the Chi-square test. For the analyses the dependent measures were the percentage of fixation on each image (negative - neutral - positive), the percentage of fixation duration spent on each image, the percentage of initial gaze orientation on each image for each pair and the reaction time for this initial orientation. The Shapiro-Wilk Normality Test was used for testing the normality assumption and the Fisher-Snedecor F-test was performed to assess the equality of variance.

The ratio scores (emotional - neutral) / (emotional + neutral) were analyzed using the Student's-t test to examine the difference between the two groups. Differences between groups in the ratio score were identified using analysis of covariance (ANCOVA) including group (depressed, control) as a factor and neuropsychological or psychiatric scores as covariates: All RAPID neuropsychological scores, MMSE, memory scores (FCSRT free and total recall score), information processing speed scores (Stroop M and C, TMT A, COT), executive functions scores (TMT B-A, IST, Stroop INT), all psychiatric scores, MADRS, and BECK). Pearson or Spearman correlation tests were used to measure the link intensity between the dependant measures and the categorical variables. The significance level was fixed to 0.05. All data computations were performed using Stata Software release 10.1 (Stata Corp, College Station, TX).

Finally, in addition to the above mentioned main dimensions of our analysis that focused on between-group comparisons, we also assessed the lower-level effects of image characteristics. Picture complexity effects were tested through the use of logistic regression models where eye tracking performances were dependent variables and complexity a predictor. Kolmogorov complexity was used to estimate image complexity. We employed the

Portable Network Graphics algorithm as an approximation of Kolmogorov complexity, so that the size of compressed images varied depending on image complexity (Forsythe et al., 2008).

3. Results

Demographic, psychiatric and neuropsychological data of the two groups are presented in table 1. There was no significant difference in age (depressed $M = 67.64$, $SD = 5.7$; control $M = 67.55$, $SD = 4.01$; $t(68) = 0.06$, $p=0.95$), gender ($\chi^2(1) = 0.38$, $p=0.53$) and years of education (depressed $M = 10.8$, $SD = 2.8$; control $M = 11.1$, $SD = 2.3$; $t(68)=-1.04$, $p=0.29$) between patients and controls. Scores on the MADRS was significantly higher in the patient group (depressed $M = 31.8$, $SD = 5.92$; control $M = 2.5$, $SD = 2.33$; $W(68)=6.86$, $p<0.001$). Although patients with depression performed significantly lower than the controls on most of neuropsychological tests, none of them had sufficiently severe cognitive impairment to constitute early dementia.

(Table 1 about here)

A ratio score was used to analyze the characteristics of eye movements on emotional-neutral pairs, providing a measure of the relative looking preference for one scene versus the other. The ratio score was calculated as (emotional - neutral) / (emotional + neutral). This ratio score creates an "even" point at 0; a negative score indicates a preference for negative emotional faces while a positive score indicates a preference for neutral pairs (in the neutral vs. negative condition) or a preference for positive pairs (in the positive vs. negative condition).

3.1. Percentage of fixation

Depressed patients did not differ from the control group as regards the ratio of the percentage of fixation under both the neutral vs. negative conditions (depressed $M = 0.035$, $SD = 0.165$; control $M = -0.011$, $SD = 0.101$; $W68 = -0.757$, $p=0.45$, $d = 0.29$) and the positive vs. negative (depressed $M = 0.035$, $SD = 0.194$; control $M = -0.046$, $SD = 0.116$; $t(68)=-1.90$, $p=0.06$, $d = 0.46$). Patients and controls did not produce more fixations on neutral than on negative pictures (patients: $t(24)=-1.08$, $p=0.29$, $d = 0.26$; controls: $t(42)=0.73$, $p=0.47$, $d = 0.14$). Similar results were found in the positive vs. negative condition for depressed patients ($t(24)=-0.903$, $p=0.37$, $d = 0.22$). However, under the same

positive vs. negative conditions, control subjects had a significantly higher percentage of fixations on negative pictures than on positive ones ($t(42)=2.60, p=0.013, d = 0.51$) (Figure1).

(Figure 1 about here)

ANCOVAs carried out with neuropsychological or psychiatric scores as covariates did not alter the statistical effects described above for the neutral vs. negative ratio ($F_s > 1.3, p_s > 0.05, \eta^2_{ps} < 0.06$). For the positive vs. negative ratio, ANCOVA with all neuropsychological scores as covariates showed a significant effect of group [depressed $M = 0.035, SD = 0.19$; control $M = -0.046, SD = 0.111$; $F(1,56) = 4.58, p < 0.05, \eta^2_p = 0.08, d = 0.52$]. Similar results were found with the MMSE as a covariate [depressed $M = 0.035, SD = 0.19$; control $M = -0.046, SD = 0.111$; $F(1,65) = 5.14, p < 0.05, \eta^2_p = 0.07, d = 0.52$], with information processing speed tests [depressed $M = 0.035, SD = 0.19$; control $M = -0.046, SD = 0.111$; $F(1,62) = 5.48, p < 0.05, \eta^2_p = 0.08, d = 0.52$] and with BECK scores [depressed $M = 0.035, SD = 0.19$; control $M = -0.046, SD = 0.111$; $F(1,67) = 4.22, p < 0.05, \eta^2_p = 0.06, d = 0.52$].

3.2. Percentage of total fixation duration

Depressed patients did not differ from the control group for the ratio of the percentage of total fixation duration in the neutral vs. negative condition (depressed $M = 0.005, SD = 0.239$; control $M = -0.052, SD = 0.158$; $W68 = -1.1, p = 0.27, d = 0.33$) but differed from the control group in the positive vs. negative condition (depressed $M = 0.133, SD = 0.229$; control $M = -0.065, SD = 0.193$; $W68 = -3.53, p < 0.01, d = 0.92$). Patients did not fix negative pictures longer when they were contrasted with neutral pictures ($t(24) = -0.1, p > 0.05, d = 0.03$), whereas controls fixed negative pictures longer when they were contrasted with the neutral pictures ($t(42) = 2.17, p < 0.05, d = 0.47$). Under positive vs. negative conditions, depressed patients fixed positive pictures longer ($t(24) = -2.92, p < 0.01, d = 0.83$) unlike controls who had a significantly higher percentage of fixation time on negative pictures under the same conditions ($t(42) = 2.22, p < 0.05, d = 0.44$) (Figure 2).

(Figure 2 about here)

ANCOVAs including neuropsychological or psychiatric scores as covariates did not change the statistical effects described above for the neutral vs. negative ratio ($F_s < 0.86$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.04$) or for positive vs. negative ratio ($F_s > 4.73$, $p_s < 0.05$, $\eta^2_{ps} > 0.1$).

3.3. Reaction time

There were no significant differences between the two groups for the ratio of reaction time under the two picture presentation conditions (neutral vs. negative: depressed $M = 0.053$, $SD = 0.335$; control $M = 0.069$, $SD = 0.471$; $t(65) = 0.16$, $p = 0.87$, $d = 0.02$; positive vs. negative: depressed $M = -0.038$, $SD = 0.367$; control $M = 0.054$, $SD = 0.412$; $t(66) = 0.94$, $p = 0.35$, $d = 0.2$).

There were also no significant effects of covariates for the two image condition presentations (neutral vs. negative: $F_s > 0.18$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.01$; positive vs. negative: $F_s > 0.01$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.04$).

3.4. Initial gaze orientation

There were no significant differences between the two groups for the ratio of initial gaze orientation under the two picture presentation conditions (neutral vs. negative: depressed $M = -0.112$, $SD = 0.311$; control $M = -0.176$, $SD = 0.353$; $t(66) = -0.75$, $p = 0.45$, $d = 0.18$; positive vs. negative: depressed $M = 0.314$, $SD = 0.342$; control $M = 0.246$, $SD = 0.284$; $t(66) = -0.87$, $p = 0.38$, $d = 0.22$). Patients did not initiate their gaze more frequently towards neutral images than towards negative images ($t(24) = 1.80$, $p > 0.05$, $d = 0.5$) and controls more frequently initiated their gaze towards negative pictures when it was opposite to the neutral picture ($t(42) = 3.27$, $p < 0.01$, $d = 0.68$). In the positive vs. negative condition of presentation, patients and controls initiated their gaze more frequently towards positive pictures (patients: $t(24) = -4.59$; $p < 0.001$, $d = 1.29$; controls: $t(42) = -5.67$, $p < 0.001$, $d = 1.71$) (Figure 3).

(Figure 3 about here)

ANCOVAs including neuropsychological or psychiatric scores as covariates did not change the statistical effects described above for the neutral vs. negative ratio ($F_s < 0.01$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.01$) and for positive vs. negative ratio ($F_s < 0.01$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.01$).

3.5. Mean glance duration

Depressed patients did not differ from the control group for the ratio of the percentage of mean glance duration under the neutral vs. negative condition (depressed $M = 0.058$, $SD = 0.421$; control $M = 0.009$, $SD = 0.281$; $t(38) = -0.52$, $p = 0.6$, $d = 0.11$). In the positive vs. negative condition, there was a significant difference between the two groups ($W68 = -2.75$, $p < 0.01$, $d = 0.78$). Depressed patients ($M = 0.173$, $SD = 0.363$) had a higher mean glance duration on positive pictures ($t(24) = -2.39$, $p < 0.05$, $d = 0.78$) than controls ($M = -0.083$, $SD = 0.278$) (Figure 4).

(Figure 4 about here)

Analysis of covariance with neuropsychological scores as covariates partially changed the statistical effects described just above for the neutral vs. negative ratio when all neuropsychological tests [depressed $M = 0.058$, $SD = 0.42$; control $M = 0.009$, $SD = 0.275$; $F(1,56) = 7.04$, $p < 0.05$, $\eta^2_p = 0.11$, $d = 0.14$] and when executive function scores were entered as covariates [depressed $M = 0.058$, $SD = 0.42$; control $M = 0.009$, $SD = 0.275$; $F(1,56) = 8.23$, $p < 0.01$, $\eta^2_p = 0.11$, $d = 0.14$]. In the positive vs. negative condition, the ANCOVA with all psychiatric scale scores as a covariate, [depressed $M = 0.173$, $SD = 0.311$; control $M = -0.083$, $SD = 0.275$; $F(1,64) = 3.29$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.04$, $d = 0.87$], and the ANCOVA with MADRS scores as covariate [depressed $M = 0.173$, $SD = 0.311$; control $M = -0.083$, $SD = 0.275$; $F(1,65) = 3.88$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.06$, $d = 0.87$] did not reach significance.

3.6. Time on the first emotional picture

Depressed patients ($M = 0.019$, $SD = 0.101$) did not differ from the control group ($M = -0.011$, $SD = 0.056$) as regards the ratio of the time fixation percentage in the neutral vs. negative condition ($W68 = -0.299$, $p = 0.756$, $d = 0.13$). In the positive vs. negative condition,

depressed patients ($M = 0.03$, $SD = 0.114$) spent more time on positive picture ($W68 = -2.029$, $p < 0.05$, $d = 0.46$) than the controls ($M = -0.011$, $SD = 0.056$) (Figure 5).

(Figure 5 about here)

There were no significant effects of covariates for the neutral vs. negative presentation ($F_s < 0.18$, $p_s > 0.05$, $\eta^2_{ps} < 0.01$). ANCOVA with neuropsychological or psychiatric scores as covariates changed the statistical effects described just above for the negative vs. positive ratio for all neuropsychological tests [depressed $M = 0.035$, $SD = 0.111$; control $M = -0.011$, $SD = 0.053$; $F(1,56) = 3.83$, $p=0.056$, $\eta^2_p = 0.03$, $d = 0.53$] and for the memory function test [depressed $M = 0.035$, $SD = 0.111$; control $M = -0.011$, $SD = 0.053$; $F(1,71) = 3.34$, $p=0.071$, $\eta^2_p = 0.05$, $d = 0.53$].

3.7 Complexity of pictures

Logistic regression analysis revealed that a model including eye tracking performances as dependent variables (fixation number, fixation duration, reaction time, initial gaze orientation, mean glance duration, time on the first emotional picture) and complexity as a predictor classified the observed data convincingly. Complexity scores only influenced the mean glance duration on negative pictures ($LR\chi^2 = 4.76$, $p<0.05$, $r^2 = 0.05$; Wald $\chi^2 = 4.17$, $p<0.05$; OR = 2.54, IC: 0.01 - 5.06) and the time on the first fixated (negative) picture in the negative vs. neutral condition ($LR\chi^2 = 8.12$, $p<0.05$, $r^2 = 0.09$; Wald $\chi^2 = 6.24$, $p<0.05$; OR = 12.52, IC = 2.23 - 12.81). The negative images were more complex than neutral images leading more time to be spent on these images.

4. Discussion & conclusion

This research highlighted a different pattern of eye movements in elderly depressed patients and in healthy controls. Patients had higher fixation duration on positive pictures when these were opposed to negative images. In contrast, healthy controls had both higher fixation duration and higher fixation number on the negative pictures under the same presentation condition. These results confirmed our hypotheses according to which a positivity effect in elderly people could compensate for the focusing on negative information

usually found in depressed patients. The interest of cognitively-effective healthy controls in the negative information can be interpreted as evidence for the DIT (Labouvie-Vief, 2003).

There is currently no clear consensus concerning visual processing of emotional information in depression. Several authors have reported the presence of a negative bias associated with this disorder (Eizenman et al., 2003; Mogg et al., 2000) and with dysphoria (Caseras et al., 2007), while others failed to demonstrate this bias (Rottenberg et al., 2005; Suslow et al., 2004). The negative bias in depressed subjects was found only in young depressive adults.

Some studies have demonstrated that elderly depressed patients present better capacity of emotion regulation than younger patients (Gross et al., 1997) whereas other authors have suggested that they would adopt strategies to avoid facing unpleasant situations (Birditt and Fingerman, 2005; Coats and Blanchard-Fields, 2008). These two explanations could be responsible for a decrease in the frequency of negative experiences (Charles and Carstensen, 2010).

In current research, evidence has been put forward that the visual interest in negative information is (negatively) linked to cognitive abilities, which are known to decrease both with aging and depression. The combination between aging and depression leads elderly patients to avoid this information. An effect of all neuropsychological tests on the fixation number on positive pictures was found in this study. This result is in line with the DIT of Labouvie-Vief (Labouvie-Vief, 2003). A reduction of cognitive resources leads to an increase in the focusing on positive images. Processing a negative picture is more cognitively demanding because coping with negative emotion involves a regulation cost. Elderly patients with depression could compensate their cognitive impairment by using emotion regulation strategies such as optimization (Labouvie-Vief, 2003; Labouvie-Vief and Medler, 2002). Optimization strategies – which consist in “constraining affect to positive values” (Labouvie-Vief and Medler, 2002) – are relatively effortless and do not require major cognitive resources. Therefore, cognitive resources could influence specific eye movement parameters as well as emotion perception. In short, positive bias obtained in our elderly depressed patients could result from an interaction between depression and cognitive impairments associated with aging.

Another similar hypothesis emerging from studies with non-clinical participants is congruent with our conclusions. This hypothesis also suggests that eye movements would not reflect mood per se, but could be involved in its regulation by increasing fixation time on positive images when elderly subjects are experiencing sadness (Isaacowitz et al., 2008). In

contrast, there would be mood-congruent visual search strategies in younger individuals. These findings are consistent with the implementation of different visual emotion regulation strategies as a function of age (Isaacowitz et al., 2008). These results seem to be concordant with the SST, which supports the idea that the positivity bias would be used as an emotional regulation strategy to optimize its mood (Carstensen et al., 1999; Carstensen and Mikels, 2005). In other words, the age-related positivity bias would take predominance over the negativity bias found in young depressive subjects.

In agreement with other studies concerning the initial gaze orientation (Charles et al., 2003; Johnson and Whiting, 2013; Mather and Carstensen, 2003), all our patients and controls preferentially oriented their gaze, at first, to positive images when the latter were opposed to negative ones. This is congruent with a reported study using pupillary dilatation as an index of cognitive complexity, which showed that the attention on positive pictures would require less effort than negatives ones (Allard et al., 2010). Generally, the initial orientation of the gaze to positive or negative content rather than to neutral content supports the emotional hypothesis in healthy controls, which means that older people would prefer orientation to emotional images (Rosler et al., 2005a). However, in our study, and contrary to what was observed in controls, patients did not orient their first fixation toward negative content more often than toward neutral contents when the two were contrasted. Therefore, though our findings are in accordance with the principles according to which depressed patients are mainly characterized by a change in the maintenance process of attention (Bradley et al., 1997; Donaldson et al., 2007; Joormann et al., 2007), it appears that the automatic allocation of attention might slightly change. In any event, the latter phenomenon is far less massive than the earlier.

A limitation of this study is the lack of control of potential confounders associated with depression such as anxiety and medication. Impact of anxiety on the perception of emotion is controversial. Various studies have highlighted that anxiety was associated with hypervigilance against negative images (Fox et al., 2005; Joormann and Gotlib, 2007) and was responsible for the negativity bias in depression (Suslow et al., 2004). However, a recent meta-analysis showed that emotional bias in depression was not dependent on this frequent comorbidity (Peckham et al., 2010). Similar conclusions were found for medication. Several authors have reported that antidepressant treatments reduce the response to negative emotions and increase the response to positive emotions (Fu et al., 2004; Harmer et al., 2009; Wells et al., 2013) while others demonstrated no effect (Garcia-Blanco et al., 2014). To reduce intervening effects, we ensured that all patients in our study were in a stable phase of their disease and did not show any clinical signs of drug side effects.

A second limitation is related to the duration of image exposure and to the type of the pictures used to assess attentional biases. Previous results found in the literature seem to be controversial. Some studies showed that the occurrence of bias depended on these factors (Armstrong and Olatunji, 2012) while other failed to prove this (Kellough et al., 2008). The term "negative" used here - and often found in the literature - is perhaps too elusive. It would be therefore interesting in future studies to assess the emotional bias through different negative emotions in older depressed subjects. Indeed, some authors showed variable biases for specific negative emotion such as sad images, threatening or fear (Wong et al., 2005). Moreover, the complexity of a picture can also influence its analysis (Snodgrass and Vanderwart, 1980). Our partial control over image complexity through the use of PNG algorithm (as an approximation of Kolmogorov complexity) has highlighted specific effects of complexity on eye movement performances: increasing the complexity of negative pictures led to increasing mean fixation duration on these pictures. This result is interesting because it may indicate that increasing negative picture complexity conducts to increase cognitive load, possibly in interaction with the cost of negative emotion regulation. In other words, the increase in picture complexity would be accompanied by visual search changes when the emotion to deal with involves negative content (i.e., when an emotional regulation cost is combined with lower-level image complexity). If this is the case, then it is not surprising that aging be accompanied by visual search strategies that draw attention towards less cognitively soliciting displays. However, the complexity of the image is not just represented by its color and texture. The emotional aspect itself should be taken into account to compute picture complexity as function of the weight of emotional processing associated with picture. It would be interesting in a future study to develop a new algorithm that would take into account both the textural and emotional complexity.

In conclusion, our findings suggest that the positivity bias observed in aging would tend to compete with the negativity bias described in young adult depression or that elderly depressed patients have an inability to manage negative emotions in relation with their cognitive impairment. The use of a questionnaire such as the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (Garnefski et al., 2001) could help us better determine the kind of mechanism involved in regulation of emotion and gather information about the relationships between cognitive impairment and regulation strategies in elderly depressed patients. Finally, it would be interesting to evaluate these aspects at various ages of life to highlight the development of emotional dysregulation in subjects with depression.

5. Acknowledgements

The authors are grateful to Richard Medeiros, Medical Editor of Medical Editing International for editing the manuscript.

6. References

- Allard, E.S., Wadlinger, H.A., Isaacowitz, D.M., 2010. Positive gaze preferences in older adults: assessing the role of cognitive effort with pupil dilation. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 17, 296-311.
- APA, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV®, Masson ed. American Psychiatric Association, Paris.
- Armstrong, T., Olatunji, B.O., 2012. Eye tracking of attention in the affective disorders: A meta-analytic review and synthesis. *Clin Psychol Rev* 32, 704-723.
- Beck, A.T., 1976. Cognitive therapy and the emotional disorders. New American Library., New York, NY.
- Bennabi, D., Vandel, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., Haffen, E., 2013. Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *BioMed research international* 2013, 158746.
- Birditt, K.S., Fingerman, K.L., 2005. Do we get better at picking our battles? Age group differences in descriptions of behavioral reactions to interpersonal tensions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 60, P121-128.
- Bradley, B.P., Mogg, K., Lee, S.C., 1997. Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behav Res Ther* 35, 911-927.
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W.F., Sliwinski, M.J., Eckholdt, H.M., Lipton, R.B., 1999. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 52, 231-238.
- Calder, A.J., Keane, J., Manly, T., Sprengelmeyer, R., Scott, S., Nimmo-Smith, I., Young, A.W., 2003. Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia* 41, 195-202.
- Carstensen, L.L., Isaacowitz, D.M., Charles, S.T., 1999. Taking time seriously. A theory of socioemotional selectivity. *Am Psychol* 54, 165-181.
- Carstensen, L.L., Mikels, J.A., 2005. At the Intersection of Emotion and Cognition. *Current directions in psychological science* 14, 117-121.

- Carstensen, L.L., Pasupathi, M., Mayr, U., Nesselroade, J.R., 2000. Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J Pers Soc Psychol* 79, 644-655.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B.P., Mogg, K., 2007. Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *J Abnorm Psychol* 116, 491-497.
- Charles, S.T., Carstensen, L.L., 2010. Social and emotional aging. *Annu Rev Psychol* 61, 383-409.
- Charles, S.T., Mather, M., Carstensen, L.L., 2003. Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen* 132, 310-324.
- Coats, A.H., Blanchard-Fields, F., 2008. Emotion regulation in interpersonal problems: the role of cognitive-emotional complexity, emotion regulation goals, and expressivity. *Psychol Aging* 23, 39-51.
- De Raedt, R., Koster, E.H., 2010. Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10, 50-70.
- Donaldson, C., Lam, D., Mathews, A., 2007. Rumination and attention in major depression. *Behav Res Ther* 45, 2664-2678.
- Eizenman, M., Yu, L.H., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., Levitan, R.D., 2003. A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 118, 117-128.
- Ferreira, S., Vanholsbeeck, G., Chopard, G., Pitard, A., Tio, G., Vandel, P., Galmiche, J., Rumbach, L., 2010. [Comparative norms of RAPID neuropsychological battery tests for subjects aged between 50 and 89 years]. *Revue Neurologique* 166, 606-614.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *The Journal of Psychiatric Research* 12, 189-198.
- Forsythe, A., Mulhern, G., Sawey, M., 2008. Confounds in pictorial sets: the role of complexity and familiarity in basic-level picture processing. *Behav Res Methods* 40, 116-129.
- Fox, E., Russo, R., Georgiou, G.A., 2005. Anxiety modulates the degree of attentive resources required to process emotional faces. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5, 396-404.
- Fritzsche, A., Dahme, B., Gotlib, I.H., Joormann, J., Magnussen, H., Watz, H., Nutzinger, D.O., von Leupoldt, A., 2010. Specificity of cognitive biases in patients with current depression and remitted depression and in patients with asthma. *Psychol Med* 40, 815-826.
- Fu, C.H., Williams, S.C., Cleare, A.J., Brammer, M.J., Walsh, N.D., Kim, J., Andrew, C.M., Pich, E.M., Williams, P.M., Reed, L.J., Mitterschiffthaler, M.T., Suckling, J., Bullmore, E.T.,

2004. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61, 877-889.
- Garcia-Blanco, A., Salmeron, L., Perea, M., Livianos, L., 2014. Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking study. *Psychiatry Res.*
- Garnefski, N., Kraaij, V., Spinhoven, P., 2001. Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences* 30, 1311-1327.
- Goldman, W.P., Baty, J.D., Buckles, V.D., Sahrman, S., Morris, J.C., 1999. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 53, 956-962.
- Gotlib, I.H., Krasnoperova, E., Yue, D.N., Joormann, J., 2004. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 113, 121-135.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., Niehaus, L., Boeker, H., Northoff, G., 2008. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 63, 369-376.
- Grober, E., Buschke, H., 1987. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* 3, 13-36.
- Gross, J.J., Carstensen, L.L., Pasupathi, M., Tsai, J., Skorpen, C.G., Hsu, A.Y., 1997. Emotion and aging: experience, expression, and control. *Psychol Aging* 12, 590-599.
- Hahn, S., Carlson, C., Singer, S., Gronlund, S.D., 2006. Aging and visual search: automatic and controlled attentional bias to threat faces. *Acta Psychol (Amst)* 123, 312-336.
- Hale, W.W., 3rd, 1998. Judgment of facial expressions and depression persistence. *Psychiatry Res* 80, 265-274.
- Harmer, C.J., Goodwin, G.M., Cowen, P.J., 2009. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry* 195, 102-108.
- Isaacowitz, D.M., Lockenhoff, C.E., Lane, R.D., Wright, R., Sechrest, L., Riedel, R., Costa, P.T., 2007. Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychol Aging* 22, 147-159.
- Isaacowitz, D.M., Toner, K., Goren, D., Wilson, H.R., 2008. Looking while unhappy: mood-congruent gaze in young adults, positive gaze in older adults. *Psychol Sci* 19, 848-853.

- Isaacowitz, D.M., Wadlinger, H.A., Goren, D., Wilson, H.R., 2006a. Is there an age-related positivity effect in visual attention? A comparison of two methodologies. *Emotion* 6, 511-516.
- Isaacowitz, D.M., Wadlinger, H.A., Goren, D., Wilson, H.R., 2006b. Selective preference in visual fixation away from negative images in old age? An eye-tracking study. *Psychol Aging* 21, 40-48.
- Isaacs, B., Kennie, A.T., 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British Journal of Psychiatry* 123, 467-470.
- Johnson, D.R., Whiting, W.L., 2013. Detecting subtle expressions: older adults demonstrate automatic and controlled positive response bias in emotional perception. *Psychol Aging* 28, 172-178.
- Joormann, J., Gotlib, I.H., 2007. Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* 116, 80-85.
- Joormann, J., Gotlib, I.H., 2010. Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cogn Emot* 24, 281-298.
- Joormann, J., Yoon, K.L., Zetsche, U., 2007. Cognitive inhibition in depression. *Applied and preventive psychology* 12, 128-139.
- Jouvent, R., 2008. Negative symptoms in depression: from anhedonia to retardation. *Medicographia* 30, 14-17.
- Kellough, J.L., Beevers, C.G., Ellis, A.J., Wells, T.T., 2008. Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy* 46, 1238-1243.
- Knight, M., Seymour, T.L., Gaunt, J.T., Baker, C., Nesmith, K., Mather, M., 2007. Aging and goal-directed emotional attention: distraction reverses emotional biases. *Emotion* 7, 705-714.
- Koster, E.H., De Raedt, R., Goeleven, E., Franck, E., Crombez, G., 2005. Mood-congruent attentional bias in dysphoria: maintained attention to and impaired disengagement from negative information. *Emotion* 5, 446-455.
- Labouvie-Vief, G., 2003. Dynamic Integration: Affect, Cognition, and the Self in Adulthood. *Current Directions in Psychological Science* 12, 201-206.
- Labouvie-Vief, G., Medler, M., 2002. Affect optimization and affect complexity: modes and styles of regulation in adulthood. *Psychol Aging* 17, 571-588.
- Li, S.C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W., Baltes, P.B., 2004. Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci* 15, 155-163.

- Mather, M., Carstensen, L.L., 2003. Aging and attentional biases for emotional faces. *Psychol Sci* 14, 409-415.
- Mather, M., Carstensen, L.L., 2005. Aging and motivated cognition: the positivity effect in attention and memory. *Trends Cogn Sci* 9, 496-502.
- Matthews, G.R., Antes, J.R., 1992. Visual attention and depression: Cognitive biases in the eye fixations of the dysphoric and the nondepressed. *Cognitive Therapy and Research* 16, 359-371.
- Mill, A., Allik, J., Realo, A., Valk, R., 2009. Age-related differences in emotion recognition ability: a cross-sectional study. *Emotion* 9, 619-630.
- Mogg, K., Bradbury, K.E., Bradley, B.P., 2006. Interpretation of ambiguous information in clinical depression. *Behav Res Ther* 44, 1411-1419.
- Mogg, K., Millar, N., Bradley, B.P., 2000. Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 109, 695-704.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 134, 382-389.
- Moreno, C., Borod, J.C., Welkowitz, J., Alpert, M., 1993. The perception of facial emotion across the adult life span. *Developmental Neuropsychology* 9, 305-314.
- Mroczek, D.K., Kolarz, C.M., 1998. The effect of age on positive and negative affect: a developmental perspective on happiness. *J Pers Soc Psychol* 75, 1333-1349.
- Peckham, A.D., McHugh, R.K., Otto, M.W., 2010. A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress Anxiety* 27, 1135-1142.
- Reitan, R.M., 1958. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 8, 271-276.
- Rosler, A., Billino, J., Muller, N.G., Weidauer, S., Steinmetz, H., Kleinschmidt, A., 2005a. Visual search in patients with subcortical vascular dementia: short fixations but long reaction times. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20, 375-380.
- Rosler, A., Ulrich, C., Billino, J., Sterzer, P., Weidauer, S., Bernhardt, T., Steinmetz, H., Frolich, L., Kleinschmidt, A., 2005b. Effects of arousing emotional scenes on the distribution of visuospatial attention: changes with aging and early subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 229-230, 109-116.
- Rottenberg, J., Gross, J.J., Gotlib, I.H., 2005. Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 114, 627-639.

- Rozin, P., Royzman, E.B., 2001. Negativity Bias, Negativity Dominance, and Contagion. *Personality and Social Psychology Review* 5, 296-320.
- Signoret, J.-L., 1989. Evaluation des troubles de la mémoire et des désordres cognitifs associés. Ipsen, Paris, France.
- Snodgrass, J.G., Vanderwart, M., 1980. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of experimental psychology. Human learning and memory* 6, 174-215.
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.
- Suslow, T., Dannlowski, U., Lalee-Mentzel, J., Donges, U.S., Arolt, V., Kersting, A., 2004. Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord* 83, 59-63.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., Kawamura, M., 2007. Decline or improvement? Age-related differences in facial expression recognition. *Biol Psychol* 74, 75-84.
- Tse, W.S., Bond, A.J., 2004. The impact of depression on social skills. *J Nerv Ment Dis* 192, 260-268.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., 2004. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16), L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Solal, Marseille, France, pp. 25-44.
- Wells, T.T., Clerkin, E.M., Ellis, A.J., Beevers, C.G., 2013. Effect of Antidepressant Medication Use on Emotional Information Processing in Major Depression. *Am J Psychiatry*.
- Wisco, B.E., 2009. Depressive cognition: self-reference and depth of processing. *Clin Psychol Rev* 29, 382-392.
- Wong, B., Cronin-Golomb, A., Neargarder, S., 2005. Patterns of visual scanning as predictors of emotion identification in normal aging. *Neuropsychology* 19, 739-749.

Table 11: Demographic, psychiatric and neuropsychological assessment for depressed and control subjects.

Characteristics	MDD (N=25)	HC (N=43)	p
Age	67.64 ± 5.7	67.55 ± 4.01	N.S.
Female (%)	17 (68)	26 (60)	N.S.
Years of education	10.8 ± 2.8	11.1 ± 2.3	N.S.
MADRS (range 0 - 60)	31.8 ± 5.92	2.5 ± 2.33	< .001
BECK (range 0 - 63)	26.9 ± 13.02	5.5 ± 3.85	< .001
MMSE score (range 0 - 30)	26.4 ± 2.72	29.12 ± 0.98	< .001
IST score	31.4 ± 7.21	43.6 ± 6.38	< .001
FCSRT score (range 0 - 48)			
Free recall	20.4 ± 6.85	27.9 ± 6	< .001
Total recall	44.7 ± 2.88	46 ± 2.73	< .05
COT score	155.8 ± 50.49	206.5 ± 45.83	< .001
TMT score			
Part A	69 ± 46.14	33.9 ± 10.12	< .001
Part B-A	175 ± 112.54	73.9 ± 48.6	< .001
BEC 96 (range 0 - 6)	5.8 ± 0.37	5.9 ± 0.26	0.24
Stroop Task score			
Word	97.1 ± 19.22	112.8 ± 15.82	< .001
Color	68.4 ± 17.54	83.3 ± 11.75	< .001
Interference	-6.4 ± 9.09	-0.02 ± 7.66	< .05

Legend: MDD, Major Depressive Disorder; HC, Healthy Controls; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; IST, Isaacs Set Test; FCSRT, Free and Cued Selective Recall Test; COT, Crossing Off Test; TMT, Trail Making Test; BEC 96, Bec 96 figure Copy; N.S., not significant

Values given as *n* (%) or mean ± S.D.

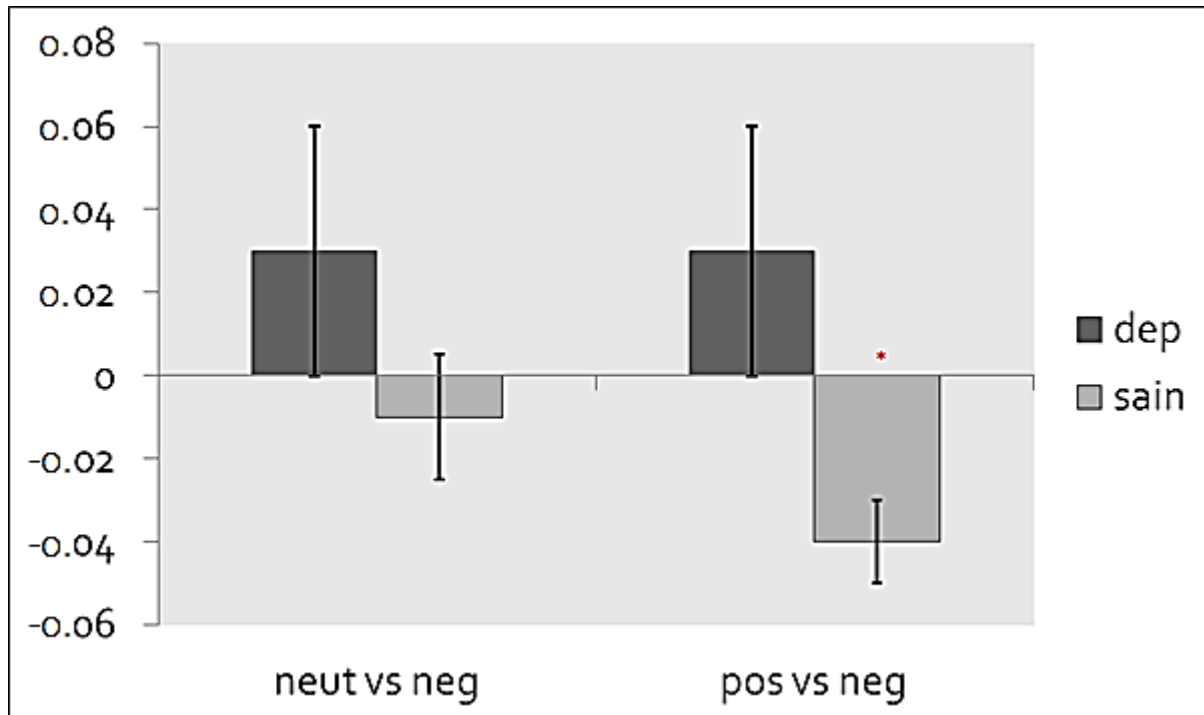


Figure 1: % fixation ratio score as a function of group (depressed patients, healthy controls) and emotional picture pairs presentation (Neutral vs. Negative, Positive vs. Negative). Notation of significance (* $p < .05$) next to the bar indicates that the ratio score for that cell is significantly different from zero, and notation of significance next to the label for emotional pairs indicates a significant difference between groups.

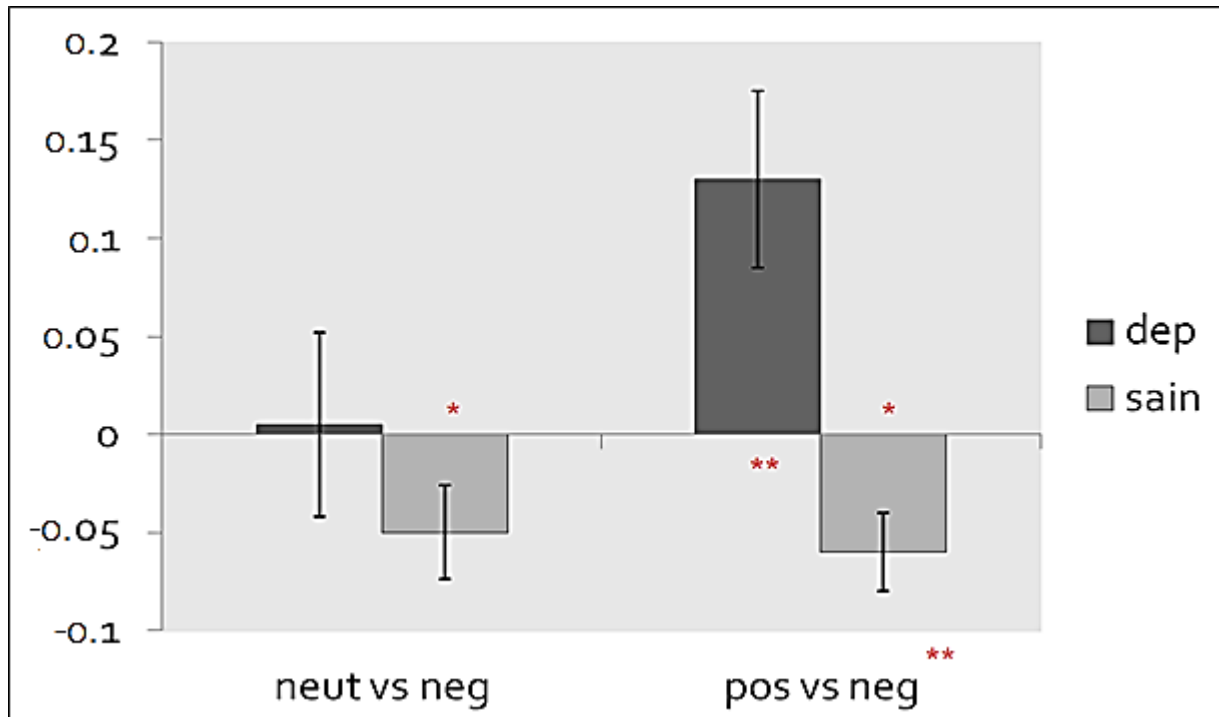


Figure 2: % time fixation duration ratio score by group (depressed patients, healthy controls) and emotional picture pairs presentation (Neutral vs. Negative, Positive vs. Negative) Notation of significance (* $p < .05$,) next to the bar indicate that the ratio score for that cell is significantly different from zero, and notation of significance (** $p < .01$) next to the label for emotional pairs indicates a significant difference between groups

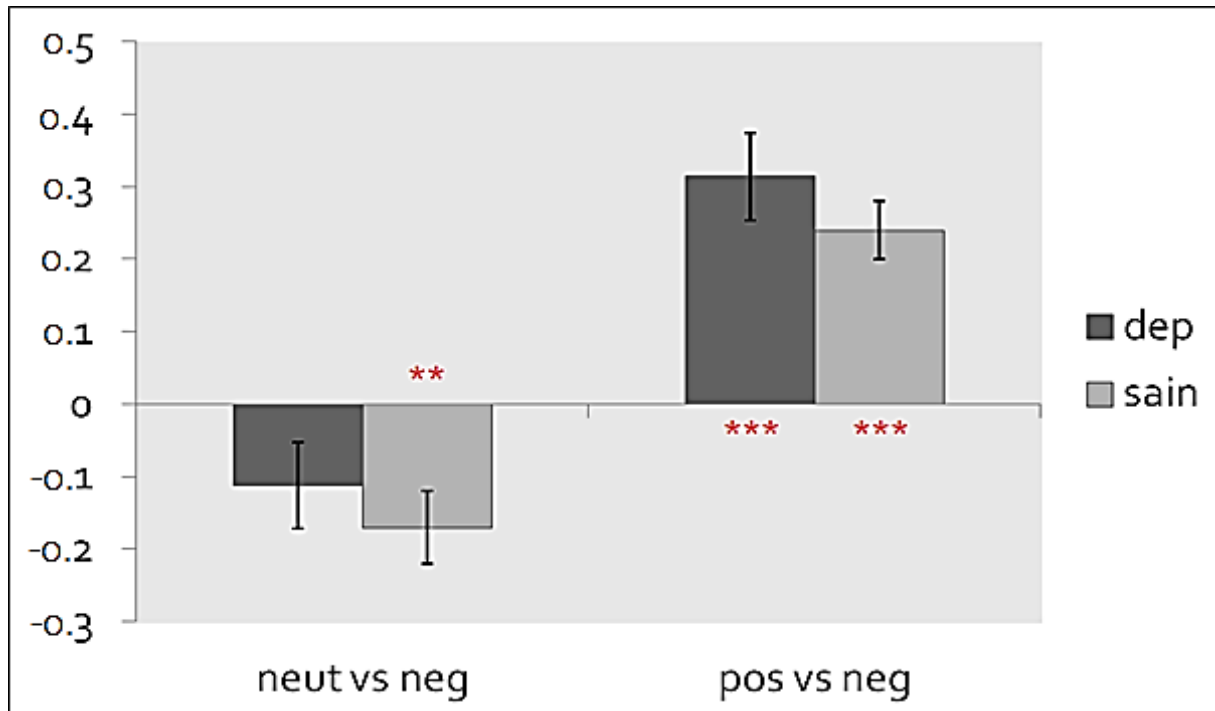


Figure 3: Initial gaze orientation ratio score by group (depressed patients, healthy controls) and emotional picture pairs presentation (Neutral vs. Negative, Positive vs. Negative). Notation of significance (** $p < .01$, *** $p < 0.001$) next to the bar indicate that the ratio score for that cell is significantly different from zero.

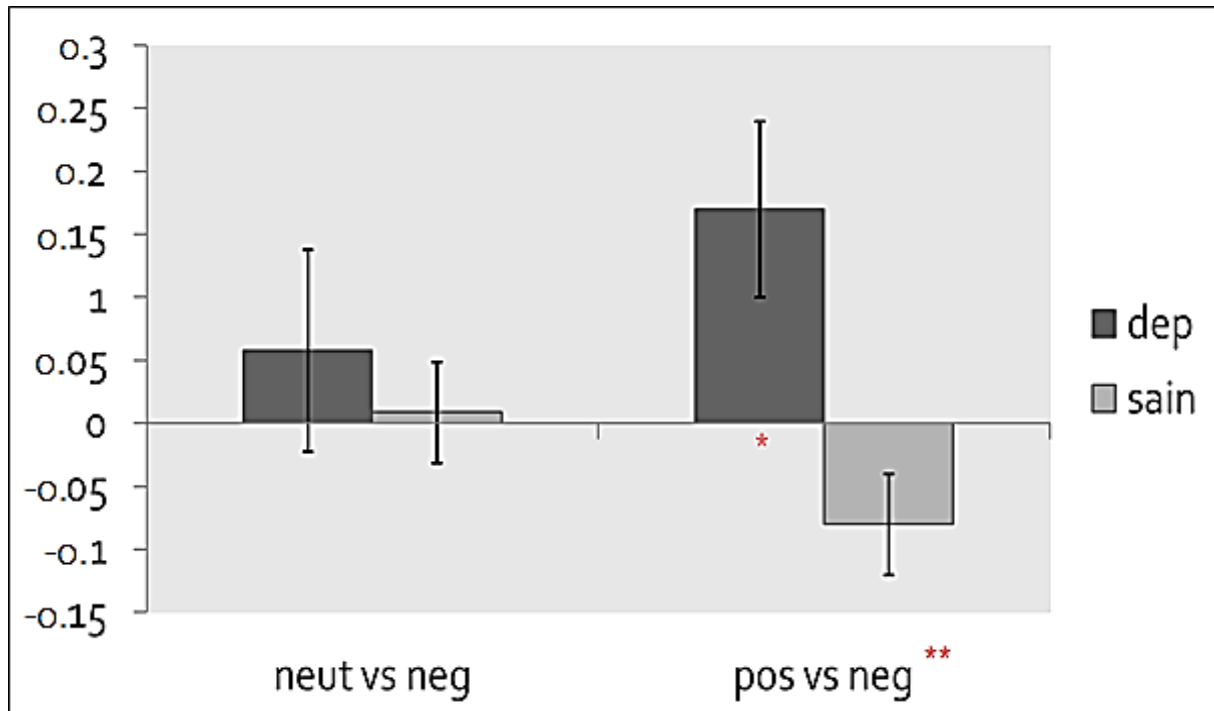


Figure 4: mean glance duration ratio score by group (depressed patients, healthy controls) and emotional picture pairs presentation (Neutral vs. Negative, Positive vs. Negative). Notation of significance (* $p < .05$.) next to the bar indicate that the ratio score for that cell is significantly different from zero, and notation of significance (** $p < .01$) next to the label for emotional pairs indicates a significant difference between groups.

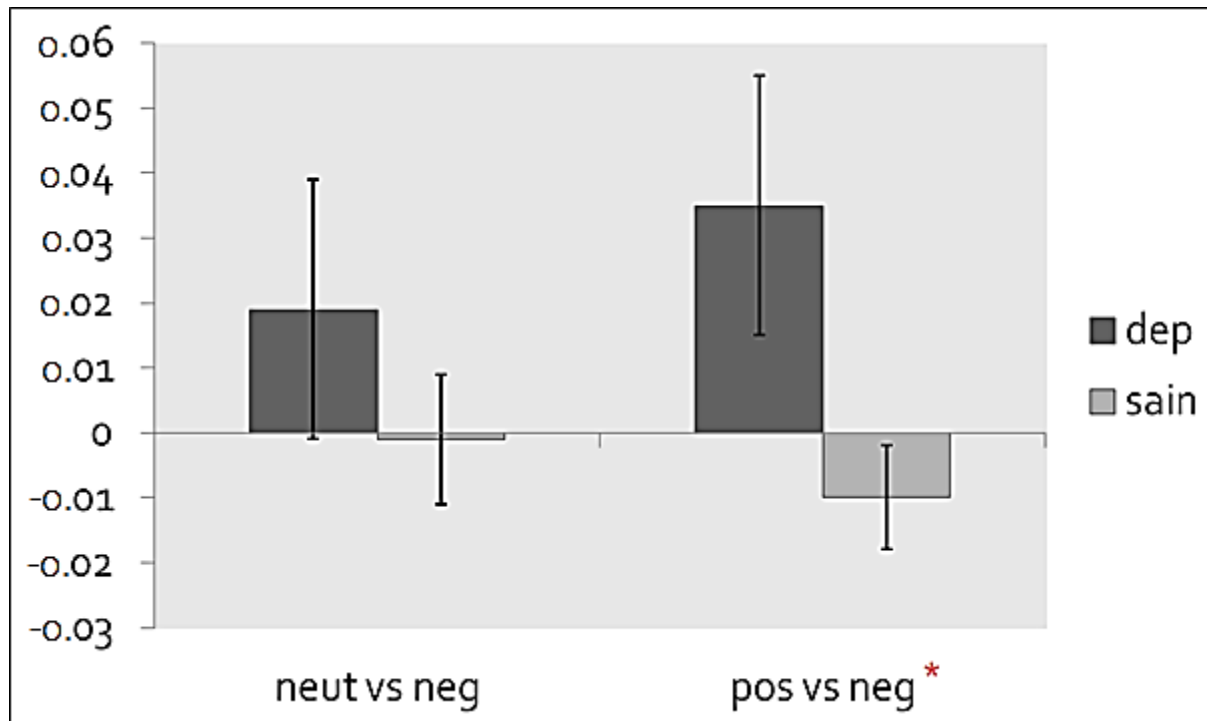


Figure 5: time on the first emotional picture ratio score by group (depressed patients, healthy controls) and emotional picture pairs presentation (Neutral vs. Negative, Positive vs. Negative). Notation of significance (* $p < .05$) next to the label for emotional pairs indicates a significant difference between groups.

PARTIE III : DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de notre travail était de caractériser les modifications oculomotrices dans la dépression de la personne âgée. En raison des spécificités cliniques de cette population, liées notamment à l'association de la dépression aux processus de vieillissement, les performances oculomotrices rapportées chez les sujets dépressifs adultes jeunes ne peuvent être directement extrapolées à la personne âgée. Le premier objectif de notre travail était de proposer une analyse des données existantes relatives aux caractéristiques oculomotrices de sujets dépressifs adultes jeunes, qu'il s'agisse de dépression unipolaire ou bipolaire. Nous avons ensuite réalisé deux études évaluant les caractéristiques de base des MO et les biais attentionnels associés au traitement de l'information à valence émotionnelle dans la dépression de la personne âgée.

Notre revue de littérature a permis de sélectionner 40 études identifiant les caractéristiques des performances oculomotrices de sujets adultes jeunes atteints de dépression unipolaire et bipolaire, les déterminants oculomoteurs du traitement de l'information à valence émotionnelle, les avancées expérimentales permettant leurs évaluations, et leur valeur pronostique en termes de réponse thérapeutique. L'étude de la motricité oculaire permet d'objectiver une augmentation des TR dans les tâches de PS et d'AS au cours d'épisodes dépressifs caractérisés (Mahlberg et al., 2001). Par ailleurs différents paradigmes expérimentaux questionnant le statut du ralentissement psychomoteur général en psychiatrie ont préalablement permis d'objectiver un allongement des TR dans la dépression (Bennabi et al., 2013). L'analyse des TR au cours de tâches de PS et d'AS permettrait de distinguer des sous-types particuliers de dépression, et les différentes phases du trouble bipolaire. Les altérations du TR seraient plus marquées dans les dépressions mélancoliques que dans les dépressions non-mélancoliques. Ces données viennent supporter le modèle proposé par Parker (1996), considérant les perturbations psychomotrices comme pathognomoniques des troubles dépressifs mélancoliques, et comme marqueur d'un processus neuropathologique spécifique sous-tendant ce type de dépression (Parker & Hadži-Pavlović, 1996). Les sujets souffrant de troubles bipolaires présentent une augmentation des TR au cours des tâches de PS et d'AS. Cette augmentation serait cependant plus marquée en phase dépressive (dBD) qu'en phase maniaque. Parallèlement, les patients déprimés unipolaires et bipolaires présenteraient un déficit d'inhibition entraînant une augmentation du nombre d'erreurs à la tâche d'AS (Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Poulet, et al., 2012). Les difficultés d'inhibition d'une réponse dominante ou automatique, impliquées dans la facette « urgence » de l'impulsivité, participent au développement et au maintien d'une large gamme de troubles émotionnels (Gay, Rochat, Billieux, d'Acremont, & Van der Linden,

2008). Les difficultés à inhiber une intrusion en mémoire de contenus mentaux involontaires ou intrusifs sont à même d'entretenir les ruminations ou les remémorations de souvenirs négatifs présents dans les états dépressifs (Gay et al., 2010; Gay et al., 2008). Ces déficits d'inhibition pourraient être potentialisés par la présence d'un contexte émotionnel (Billieux et al., 2012). De récentes études ont montré que la présence d'informations suscitant une activation émotionnelle perturbait les processus d'inhibition d'une réponse dominante (K. P. Schulz et al., 2007; Verbruggen & De Houwer, 2007).

La présence de biais cognitifs tels que les biais attentionnels envers des stimuli spécifiques serait également à même de participer au développement et au maintien des symptômes rencontrés dans les états dépressifs (Horn & Leigh, 2011; Joormann & Gotlib, 2008; Levens & Gotlib, 2010; Warren Mansell, Harvey, Watkins, & Shafran, 2008). La majorité des études incluses dans notre revue rapportent une attraction pour les stimuli à valence négative et une diminution de l'orientation dirigée vers les émotions positives dans la dépression (voir méta-analyse : (Armstrong & Olatunji, 2012)). Ce biais de négativité pourrait résulter d'une altération des processus d'encodage en mémoire plutôt que des processus de détection de l'information (J. M. G. Williams, 1997). En effet, l'analyse des caractéristiques attentionnelles sur le temps de fixation total confirme la persistance du biais de négativité pour des stimuli émotionnels présentés pendant une durée supérieure à 10s, confirmant l'implication de la mémoire de travail (hypothèse de maintien) (Armstrong & Olatunji, 2012; Peckham, McHugh, & Otto, 2010; Weierich & Treat, 2008).

De nombreux facteurs, tels que la sévérité de l'épisode dépressif ou le sexe du patient, mais aussi les prescriptions médicamenteuses sont susceptibles d'influencer le biais de négativité. Nous avons récemment observé une influence du vieillissement sur les stratégies d'exploration visuelle ainsi que sur les caractéristiques de fixation dans une population de sujets dépressifs âgés (Noiret et al., 2014). Parallèlement, de par l'importance des capacités de traitement de l'information à valence émotionnelle dans les phénomènes de reconnaissance et de compréhension des intentions et émotions d'autrui, le biais de négativité pourrait être impliqué dans les difficultés d'interaction sociale souvent rapportées dans la dépression (Alexopoulos, 2005; D. G. Blazer, 2003). La reconnaissance des émotions faciales requiert des stratégies visuelles spécifiques durant l'analyse des visages (Eisenbarth & Alpers, 2011; Wong, Cronin-Golomb, & Neargarder, 2005). Les sujets âgés atteints de dépression se désengageaient des zones clés (bouche, yeux, nez) lors de l'analyse de visages exprimant une émotion triste ou neutre (Noiret et al., 2014). En effet, ils présentaient une

diminution du temps et du nombre de fixations sur les régions émotionnelles du visage comparativement à des sujets contrôles. Dans ce cas, le biais de négativité décrit dans la dépression interagirait avec le biais de positivité accompagnant le traitement de l'information émotionnelle dans le vieillissement. Les stratégies d'exploration visuelle du sujet âgé souffrant de dépression diffèreraient donc de celles du sujet jeune, et seraient caractérisées par une réduction du temps d'analyse des zones émotionnelles du visage tant pour les émotions négatives que positives. Cette réduction serait liée à l'intensité de la symptomatologie dépressive, les sujets sévèrement déprimés exploreraient moins longtemps ces zones que les sujets présentant un épisode dépressif d'intensité moins importante (Wu, Pu, Allen, & Pauli, 2012).

Dans le trouble bipolaire, les biais attentionnels envers des stimuli à valence émotionnelle seraient variables selon la phase du trouble (Garcia-Blanco et al., 2014). En phase dépressive, les patients présentent une diminution du temps de fixation sur les images positives et une augmentation du temps de fixation des images négatives. Indépendamment de la phase du trouble, les patients souffrant de trouble bipolaire porteraient plus spécifiquement leur attention sur les images de menace, cette attraction étant plus marquée en phase d'euthymie. Comme dans la dépression unipolaire, ce biais attentionnel pourrait contribuer à l'éclosion et au maintien des épisodes du trouble bipolaire par modification des processus d'autorégulation émotionnelle (W. Mansell, Morrison, Reid, Lowens, & Tai, 2007). Cette relative absence d'intérêt pour les images positives pourrait représenter un « biais d'anhédonie » (Garcia-Blanco et al., 2014). En revanche, les biais attentionnels retrouvés dans les phases dépressives du trouble bipolaire n'ont pas été retrouvés dans le trouble bipolaire en phase maniaque ce qui pourrait être lié à un conflit d'évaluation entre les émotions négatives et positives (W. Mansell et al., 2007). Le biais dirigé vers les informations de menace pourrait donc être un marqueur de vulnérabilité de la phase du trouble bipolaire. Les sujets souffrant de dépression unipolaire présenteraient une attirance pour les images tristes alors que les sujets bipolaires en phase dépressive seraient caractérisés par un attrait pour les images menaçantes. Ces différences au niveau de la perception des émotions pourraient avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel précoce entre ces deux pathologies. Ces anomalies de traitement de l'information seraient susceptibles de constituer un marqueur trait de chacun des troubles.

Les techniques d'exploration de l'oculomotricité appliquées à la dépression permettent sur le plan physiopathologique d'identifier des altérations spécifiques du CPFDL et du cortex orbitofrontal. Les sujets dépressifs présenteraient une diminution des performances dans des tâches

évaluant les capacités de poursuite visuelle. Cette diminution serait associée à la dégradation des processus d'intégration sensori-motrice liés à l'extraction initiale de l'information. L'altération de ces processus provoquerait ainsi une diminution de la précision dans cette tâche (Fabisch et al., 2009; Van der Linden & Hupet, 1994). La diminution des capacités de poursuite lors de la réalisation de la tâche de PS pourrait résulter d'altérations fonctionnelles affectant notamment le COF et le CS, structures clés impliquées dans le déclenchement des saccades volontaires, et d'un déficit d'interaction entre les systèmes saccadiques et de poursuite visuelle (Rosano et al., 2002; J. D. Schall, 2004). L'augmentation des TR dans les tâches de MGS chez les sujets atteints de dépression mélancolique pourrait résulter d'un changement fonctionnel au niveau du COF et du cortex pariétal postérieur (Winograd-Gurvich et al., 2006). De plus, des études d'imagerie ont mis en évidence que des altérations du réseau frontostriatal et du CS dans la dépression mélancolique (Bench, Friston, et al., 1993; Bench et al., 1992; Pizzagalli et al., 2004) seraient responsables à la fois de l'augmentation du TR et de la diminution du pic de vitesse des saccades. Ces troubles moteurs pourraient également résulter d'un dysfonctionnement du système dopaminergique au niveau des circuits frontostriataux (Austin & Mitchell, 1995; Rogers, Bradshaw, Phillips, & Chiu, 2000). A l'inverse, les sujets déprimés non-mélancoliques ne présenteraient pas d'augmentation du TR au niveau des tâches oculomotrices mais seraient caractérisés par une augmentation du pic de vitesse de saccade. L'augmentation du pic de vitesse dans le groupe de sujets déprimés non-mélancoliques par rapport aux sujets contrôles pourrait résulter de modifications de la neurotransmission sérotoninergique (Gijsman et al., 2002; Malhi, Parker, & Greenwood, 2005) retrouvées au niveau du colliculus supérieur et des noyaux du tronc cérébral (Leigh & Zee, 2006). Les modifications de l'activité cérébrale au niveau de ces zones ne seraient pas suffisamment importantes dans la dépression mélancolique pour permettre d'adapter la vitesse des saccades en fonction de l'amplitude de la cible (Winograd-Gurvich et al., 2006). L'altération du cervelet et des ganglions de la base pourrait également interférer avec les performances obtenues lors de la tâche de MGS (Dreher & Grafman, 2002; Ivry & Keele, 1989). Le cervelet serait impliqué dans le timing des mouvements ayant de faibles intervalles de temps ou imprévisibles (Clarke, Ivry, Grinband, Roberts, & Shimizu, 1996) tandis que les ganglions de la base seraient impliqués dans les longs intervalles de temps ou les mouvements réguliers (Meck, 1996). L'ensemble de ces mécanismes mobiliserait également d'autres structures telles que le CPFDL (E. Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005) qu'elles activeraient ou désactiveraient en fonction du besoin d'ajustement temporel (cervelet) ou de réponse à une stimulation imprévisible (ganglion de la base) (Dreher & Grafman, 2002). Dans la tâche d'AS, les sujets atteints de trouble bipolaire en phase

maniaque avaient un déficit d'inhibition plus important que les sujets en phase dépressive ou euthymique. Le CPF DL semble être impliqué dans l'inhibition des saccades générées par le CS (Condy, Rivaud-Pechoux, Ostendorf, Ploner, & Gaymard, 2004; Kaufman, Pratt, Levine, & Black, 2010).

La principale limite méthodologique de notre revue de littérature concerne la faiblesse des effectifs et l'hétérogénéité des groupes de sujets étudiés dans les articles qui composent la littérature. Dans plusieurs études, les résultats obtenus ont été extrapolés à partir de populations mixtes regroupées sous le terme "troubles affectifs" mais qui étaient composées à la fois de sujets atteints de dépression unipolaire et bipolaire. Par ailleurs, cette revue souligne l'importance de développer des recherches additionnelles afin d'évaluer par exemple les interactions entre l'âge et les troubles dépressifs. Les spécificités cliniques observées chez la personne âgée rendent les résultats des études présentées dans cette revue difficilement transposables chez cette population.

L'objectif du second article était donc d'évaluer les caractéristiques saccadiques des MO chez des sujets âgés dépressifs. L'objectif secondaire de ce travail visait à déterminer si l'augmentation du TR dans la tâche d'AS était associée au RPM ou à un déficit spécifique des processus d'inhibition.

Dans cette étude, une altération des MO associant une augmentation du TR et du taux d'erreur a été retrouvée chez les sujets dépressifs âgés comparativement aux sujets sains. L'augmentation du TR est retrouvée à la fois pour la tâche de PS et d'AS. Ces données sont conformes à celles retrouvées dans la littérature chez des sujets dépressifs jeunes (Godijn & Kramer, 2007; Gooding, Mohapatra, & Shea, 2004). Le TR était influencé par la compatibilité entre la position de la cible et le mouvement nécessaire pour aller la fixer. L'étape de sélection de la réponse serait donc plus longue lorsque la position de la cible et la direction du mouvement sont incongruentes.

Cette augmentation du TR au cours des tâches de PS et d'AS, associée à l'augmentation du taux d'erreur lors de la réalisation de la tâche d'AS, pourraient être des manifestations des composantes motrices et cognitives du RPM. Le RPM affecterait principalement les processus décisionnels de sélection de la réponse au stimulus et les étapes motrices permettant les ajustements moteurs (Azorin, Llorca, Despiegel, & Verpillat, 2004; Bonin-Guillaume et al., 2008) en lien avec des atteintes fonctionnelles au niveau du cervelet (Liu et al., 2010; Robinson & Fuchs, 2001), du CPF DL (Baxter et al., 1989; Crevits et al., 2005) et du COF (Gaymard et al., 1998).

Les performances cognitives constituent un facteur susceptible d'influencer le TR et le taux d'erreur au cours de la tâche de PS et d'AS. Nous avons dans un premier temps évalué l'impact des performances cognitives des sujets dépressifs sur les MO. Dans un second temps, nous avons évalué l'impact du coût temporel de la mise en place des mécanismes d'inhibition en soustrayant le TR à la tâche de PS à celui de la tâche d'AS.

Les altérations des fonctions cognitives fréquemment retrouvées dans la dépression (Lockwood et al., 2000; Lockwood et al., 2002; Potter & Steffens, 2007) et constatées dans notre population d'étude n'auraient pas d'influence sur les performances oculomotrices.

Nos résultats ont montré que le coût temporel de l'inhibition était plus important chez les sujets dépressifs âgés. Les mécanismes responsables de l'augmentation du TR lors de la tâche de PS pourraient être de même nature que ceux qui sous-tendent à la fois l'augmentation du TR à la tâche d'AS et du coût temporel de l'inhibition. Dans ce cas, le nombre d'étapes de traitement associé à la réalisation de la tâche d'AS (comparativement à la tâche de PS), combiné à un facteur de ralentissement global, pourrait être responsable de l'augmentation du TR d'AS et du coût temporel de l'inhibition. En d'autres termes, les étapes de traitement supplémentaires lors de la tâche d'AS seraient plus coûteuses chez les patients présentant un RPM. Dans le cas contraire, la différence de coût temporel de l'inhibition entre les patients et les témoins pourrait être due à une altération spécifique des mécanismes d'inhibition. Les processus d'inhibition seraient altérés de manière spécifique dans la dépression au-delà du facteur de RPM global et l'inhibition serait plus difficile à mettre en œuvre du fait de la présence d'altérations au niveau du cortex préfrontal. Notez que les deux explications ne s'excluent pas nécessairement. L'augmentation du TR chez les sujets dépressifs âgés associée à l'augmentation du coût temporel de l'inhibition suggère un effet additionnel du RPM et des altérations des capacités d'inhibition comme cause principale de la diminution des performances à la tâche d'AS. Les processus d'inhibition peuvent être affectés au niveau de l'étape de sélection de la réponse oculomotrice (C. Pierrot-Deseilligny, 2004) empêchant l'inhibition du programme réflexe de réponse à l'apparition du stimulus. Dans la dépression, l'atteinte des processus de sélection d'une réponse oculomotrice efficiente pourrait être liée aux biais attentionnels affectant préférentiellement l'attention sélective. Par conséquent, nos résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives sur l'effet modérateur des circuits affectifs sur le CPFDL, éventuellement par l'intermédiaire des connexions entre l'amygdale et le cortex préfrontal (Townsend et al., 2013) même si ces résultats ne sont pas de nature émotionnelle.

Il est également intéressant de noter que les différences rapportées au niveau du TR, du gain, des taux d'erreur et du coût temporel de l'inhibition dans les deux tâches sont dépendantes des scores à l'échelle MADRS. Par conséquent, les modifications touchant les MO chez la personne âgée dépressive seraient directement liées à la sévérité de l'épisode, et ce indépendamment des altérations des fonctions cognitives. La relative indépendance entre les performances cognitives et les MO de la personne âgée pourrait permettre de recourir aux techniques d'eye tracking comme un outil complémentaire d'évaluation des différentes composantes de l'inhibition dans les troubles dépressifs.

Les sujets dépressifs âgés présentaient une diminution du score d'interférence au test de Stroop suggérant que le déficit d'inhibition affecterait les capacités d'interférence. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la diminution des performances au test de Stroop pourrait résulter des mêmes atteintes que celles retrouvées à la tâche d'AS. Dans le test de Stroop, l'inhibition ferait appel à la fois à l'interférence et à l'inhibition. Nos résultats ont rapporté une absence de corrélation entre les scores d'interférence obtenus au Stroop et le coût temporel des mécanismes d'inhibition suggérant la présence d'une altération supplémentaire des mécanismes d'inhibition au niveau des processus de planification du mouvement (Munoz & Everling, 2004). En effet, la tâche d'AS requerrait une réponse motrice dirigée à l'opposé de la cible alors que le test de Stroop interférence requerrait une réponse motrice incongruente. D'une manière générale, le mécanisme d'inhibition fait référence à un processus de réduction d'activation, tandis que celui d'interférence concerne l'effet négatif que produit un élément perturbateur. La substitution du terme d'inhibition à celui d'interférence est impossible car l'interférence combinerait à la fois les effets de rehaussement et de suppression. Les deux termes sont dissociables même s'ils reposent sur un mécanisme global d'inhibition commun (Fox, 1995; Tipper, 1991). Harnishfeger (1995) propose comme définition de réserver le terme d'interférence à la détérioration de la performance observée dans des conditions de distraction et d'employer le terme d'inhibition pour évoquer les processus de suppression active des distracteurs. Dans le test de Stroop, l'augmentation de l'interférence pourrait résulter soit d'une diminution de l'activation de l'information ayant trait à la couleur, sans changement concernant le traitement du mot, soit d'une diminution de l'inhibition du traitement du mot sans changement au niveau du traitement de la couleur, ou alors d'un effet combiné de diminution d'activation et d'inhibition (Boujon, 2002; Boujon & Lemoine, 2002).

Plusieurs études utilisant différentes tâches pour évaluer l'inhibition ont montré que les corrélations entre les capacités d'inhibition et d'interférence étaient faibles voire inexistantes (Gallo

& Coyne, 2000; A. C. Hamilton & Martin, 2005). Les sujets dépressifs présenteraient une diminution des capacités au test de Stroop associant une dégradation des processus d'inhibition et une augmentation de la sensibilité à l'interférence. Ces modifications ne seraient pas corrélées aux MO faisant appel à des processus de planification (Epp, Dobson, Dozois, & Frewen, 2012; Joormann et al., 2007). La complexité de la tâche de Stroop, qui associe deux mécanismes en interaction, et requiert un effort d'inhibition important et contrôlé (Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004; Ward, Roberts, & Phillips, 2001), pourrait être responsable de l'absence de corrélation entre ce test et la mesure des MO dans la tâche d'AS. D'autres travaux sont nécessaires pour identifier les mécanismes qui pourraient influencer les capacités d'inhibition. Par exemple, Crawford *et al.* (2005) ont montré que le TR n'était pas modifié dans les tâches de PS et d'AS chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer (MA) comparativement à des sujets contrôles. Cependant les patients atteints de MA commettaient plus d'erreurs lors de la réalisation de la tâche d'AS, et ce taux d'erreur était corrélé positivement avec le degré d'atteinte cognitive (Crawford et al., 2005; Shafiq-Antonacci, Maruff, Masters, & Currie, 2003). D'autres études ont également rapporté une augmentation du coût temporel de l'inhibition dans la maladie de Parkinson (MP). Par exemple, les patients atteints de MP ont des difficultés à générer des réponses volontaires ce qui se traduit par une augmentation du temps de réaction lors de la tâche d'AS. Cependant, les personnes atteintes de MP seraient plus rapides que les sujets contrôles lors la réalisation de PS correctes (Chan, Armstrong, Pari, Riopelle, & Munoz, 2005). En d'autres termes, l'augmentation du nombre d'erreurs lors de la tâche d'AS serait associée à la génération de saccades expresses dans la MP. Bien que l'altération des mécanismes d'inhibition ait été mise en évidence dans de nombreux troubles psychiatriques et neurodégénératifs, les processus sous-jacents de ces altérations peuvent être différents en fonction de la pathologie. Les mouvements oculaires doivent donc être analysés en prenant en compte une grande variété de paramètres. Les patients atteints de dépression ou de MP présenteraient une augmentation du coût temporel de l'inhibition comparativement à des sujets contrôles. Cependant, alors que les patients atteints de MP seraient caractérisés par une diminution de leur TR lors de la tâche de PS, les sujets atteints de dépression présenteraient une augmentation du TR lors de la tâche de PS. Dans notre étude, les patients âgés atteints de dépression présentaient un déficit d'inhibition caractérisé par une augmentation du nombre d'erreurs à la tâche d'AS. Cependant, l'augmentation du TR dans les tâches de PS et d'AS chez les sujets dépressifs âgés pourrait être liée à la fois au RPM et à un déficit d'inhibition associé à des altérations du cortex préfrontal, ou bien tout simplement au RPM conséquence du plus grand nombre d'étapes de traitement lors de la réalisation de la tâche d'AS. De

plus, ces résultats sont corrélés avec l'intensité de la dépression mais pas avec les troubles cognitifs. La recherche actuelle nous fournit des informations sur les altérations spécifiques du système moteur associées à l'inhibition puisque ces altérations semblent relativement indépendantes des processus cognitivo-verbaux mesurés par des tests neuropsychologiques classiques tels que le test de Stroop.

Différentes études ont rapporté que les processus d'inhibition, dans toutes leurs composantes, faisaient appel au CPFDL, au CPFVL, au CP et au cortex cingulaire dorsal (Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Blasi et al., 2006; Burgess & Shallice, 1996; Faust & Balota, 1997; Fuster, 1993). Plus spécifiquement, l'inhibition requerrait l'activation du CPFDL, CPFVL et CP alors que l'interférence nécessiterait principalement l'activation du cortex cingulaire dorsal (Blasi et al., 2006). Des études ont montré que la réalisation de la condition incongruente du test de Stroop entraînait une augmentation de l'activité des aires cérébrales telles que le gyrus cingulaire antérieur, des régions orbitofrontales droites (Bench, Frith, et al., 1993), temporales (Bush et al., 1998) et pariétales (Zysset, Muller, Lohmann, & von Cramon, 2001). Par contre, les zones corticales impliquées dans la mise en place des mécanismes d'inhibition dans la tâche d'AS ne sont pas totalement identiques. En effet, la réalisation correcte de la tâche d'AS nécessite que l'activation des neurones du COF et du CS soient inhibés avant l'apparition de la cible (Everling & Fischer, 1998; Everling & Munoz, 2000; Munoz & Everling, 2004) grâce au CPFDL et à la substance noire en lien avec les ganglions de la base (Condy et al., 2004). Dans la dépression, une diminution de l'activité du CPFDL serait responsable de l'augmentation du taux d'erreur à la tâche d'antisaccades (Sweeney, Strojwas, Mann, & Thase, 1998). En effet, des études ont montré que la stimulation du CPFDL gauche entraînait une diminution du nombre d'erreurs à cette tâche (Baxter et al., 1989; Crevits et al., 2005).

La dysrégulation des mécanismes d'inhibition, associée à l'atteinte des mécanismes de prise de décision, pourrait précipiter la survenue de gestes suicidaires au cours d'épisodes dépressifs majeurs (Marzuk, Hartwell, Leon, & Portera, 2005).

Nos résultats suggèrent que le TR et le taux d'erreur évalués par l'analyse des MO pourraient être utiles pour évaluer les capacités d'inhibition cognitive chez les sujets dépressifs âgés. D'autres recherches seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de l'étude des MO pour prédire la réponse aux traitements et évaluer le risque suicidaire chez les sujets dépressifs âgés.

Dans le troisième article, notre objectif était d'identifier les caractéristiques du traitement de l'information émotionnelle chez les sujets âgés dépressifs en évaluant l'effet de l'interaction entre le biais de positivité observé chez la personne âgée et le biais de négativité retrouvé chez les sujets dépressifs jeunes adultes. Nous avons supposé que l'association de la dépression et du vieillissement entraînerait la neutralisation de ces biais, les patients âgés dépressifs seraient partiellement protégés de l'impact de l'information négative.

Cette recherche a mis en évidence des différences entre les sujets dépressifs âgés et les sujets contrôles au niveau des schémas d'exploration visuelle évalués par l'analyse des MO. Les sujets âgés atteints de dépression auraient une durée de fixation plus longue sur les images positives quand elles sont opposées à des images négatives. À l'inverse, les sujets contrôles présenteraient à la fois une augmentation du nombre de fixations et du temps de fixation sur les images négatives dans la même condition de présentation. Ces résultats confirmeraient notre hypothèse à savoir que le biais de positivité associé au vieillissement pourrait compenser le biais de négativité lié à la dépression et cette association provoquerait une fuite des émotions négatives. L'ensemble des processus cognitifs évalué par le bilan neuropsychologique aurait un effet sur le nombre de fixations sur les images positives. Ces résultats sont en accord avec la DIT de Labouvie-Vief (2003) qui propose que le maintien du bien-être serait contraint par le déclin des ressources cognitives associé au vieillissement. Cette réduction des ressources cognitives entraînerait une augmentation de la focalisation sur les images positives. En effet, face à des stimulations négatives, la régulation émotionnelle serait d'autant plus problématique que la diminution des ressources cognitives est prononcée. Dans ce cas, pour faire face à leurs émotions, les sujets âgés mettraient en place une stratégie de désengagement de ces situations désagréables pouvant influencer leur bien-être et détériorer leurs performances cognitives. Les sujets dépressifs âgés pourraient compenser la diminution de leurs capacités cognitives par l'utilisation de stratégies de régulation des émotions telles que les processus d'optimisation (Labouvie-Vief, 2003). Les stratégies d'optimisation sont relativement peu coûteuses en effort et ne requièrent pas d'importantes ressources cognitives. De plus, les diminutions des ressources cognitives pourraient influencer les caractéristiques des MO ainsi que la perception des émotions. Par exemple, les biais de positivité retrouvés chez les sujets sains et le biais de négativité seraient dépendants des capacités d'inhibition (Goeleven, De Raedt, Baert, & Koster, 2006). Foster *et al.* (2013) ont montré que des sujets âgés de haut niveau cognitif présenteraient un biais de négativité comme les sujets jeunes. L'attrait pour les images négatives retrouvé dans cette étude chez

les sujets sains pourrait être associé à la persévérance de leurs ressources cognitives, et pourrait être également interprété grâce à la DIT (Labouvie-Vief, 2003). Pour résumer, le biais de positivité retrouvé chez les personnes âgées dépressives pourrait résulter d'une interaction entre la dépression et les modifications cognitives associées au vieillissement.

Il n'existe pas de consensus concernant les processus de traitement de l'information émotionnelle dans la dépression. De nombreux auteurs ont rapporté la présence d'un biais de négativité (X. Caseras, M. Garner, B. P. Bradley, & K. Mogg, 2007b; Eizenman et al., 2003b; Mogg et al., 2000) alors que d'autres ne le retrouvent pas (Rottenberg, Gross, & Gotlib, 2005; Suslow et al., 2004). De plus, ce biais de négativité a été retrouvé uniquement dans des populations de sujets dépressifs adultes. Le trouble dépressif serait caractérisé par un échec de la régulation des émotions (Erk et al., 2010) et particulièrement pour les émotions négatives. Le retrait social constaté dans la dépression pourrait correspondre à une stratégie inadaptée de régulation des émotions (Gross et al., 1997). En effet, d'une part il empêche d'éprouver un rejet social entraînant une baisse de l'estime de soi, et d'autre part il empêche de ressentir des expériences positives entraînant une aggravation de l'humeur. Il en est de même pour la stratégie de rumination (Nolen-Hoeksema, 2000). Les mécanismes de régulation des émotions sont sous le contrôle du CPFDL qui joue un rôle fondamental dans la régulation volontaire (Beauregard et al., 2004). Le CPFDL est connecté à l'amygdale afin de contrôler et d'inhiber son activité pour pouvoir modifier l'état émotionnel du sujet (Ochsner & Gross, 2005). Les personnes non-dépressives présenteraient une activation du cortex préfrontal gauche lors de la régulation des émotions négatives alors que les sujets dépressifs présenteraient une activation bilatérale (Johnstone et al., 2007). De plus, il a été montré une association positive entre l'activation de l'amygdale et du CPFVM lors de la régulation des émotions négatives chez les sujets déprimés (Johnstone et al., 2007) suggérant que les sujets dépressifs auraient des difficultés à recruter les régions impliquées dans le contrôle cognitif de la régulation des émotions (Liao et al., 2012) face à des émotions négatives plus coûteuses. L'étude de Brassen *et al.* (2012) suggère que les sujets atteints de dépression seraient caractérisés par une défaillance des systèmes de régulation des émotions positives, associée à une diminution de l'activité du CCA impliqué dans le biais de positivité (Brassen, Gamer, & Buchel, 2011). Dans leur étude, Brassen *et al.* (2012) ont conclu que les sujets dépressifs âgés avaient les mêmes mécanismes de régulation des émotions que des sujets adultes jeunes. Cependant, de nombreuses études ont démontré que les sujets âgés présentaient de meilleures capacités de régulation des émotions que les sujets adultes et

adopteraient des stratégies de régulation afin de faire face aux situations déplaisantes (Birditt & Fingerman, 2005; Coats & Blanchard-Fields, 2008; Gross et al., 1997). Ces deux stratégies pourraient être responsables de la diminution de la fréquence des expériences négatives (Charles & Carstensen, 2010) chez les sujets âgés dépressifs. Les stratégies de régulation des émotions observées chez les sujets dépressifs adultes semblent être similaires à celles observées chez les sujets adultes sains mais pourraient être distinctes de celle retrouvées chez les personnes âgées (Garnefski & Kraaij, 2006).

Une autre hypothèse émise à la suite d'études menées chez des sujets sains viendrait confirmer nos résultats. Cette hypothèse suggère que les MO ne seraient pas le reflet de l'humeur du sujet, mais qu'ils pourraient être impliqués dans sa régulation par une augmentation du temps de fixation sur les images positives lorsque les sujets âgés sont d'humeur négative (Isaacowitz, Toner, Goren, & Wilson, 2008). Au contraire, les sujets adultes jeunes présenteraient des stratégies d'explorations visuelles qui seraient congruentes à leur humeur. Ces conclusions confirmeraient le développement de stratégies d'exploration visuelle spécifiques en tant que mécanisme de régulation des émotions en fonction de l'âge (Isaacowitz et al., 2008). En effet, plusieurs études ayant eu recours à l'analyse des MO ont montré que les sujets âgés utilisaient des stratégies peu coûteuses en ressources cognitives telles que le détournement du regard, et ce afin de diminuer l'impact émotionnel du stimulus sur leur état par un redéploiement attentionnel (Isaacowitz et al., 2008; Isaacowitz et al., 2006a, 2006b; L. H. Phillips, Henry, Hosie, & Milne, 2008). Ces résultats seraient également en accord avec la théorie SST, qui soutient l'idée que le biais de positivité serait utilisé comme stratégie de régulation émotionnelle afin d'optimiser son humeur (L. L. Carstensen et al., 1999; L.L. Carstensen & Mikels, 2005). En d'autres termes, le biais de positivité lié au vieillissement prendrait l'ascendant sur le biais de négativité retrouvé dans la dépression chez le sujet adulte.

En accord avec d'autres études évaluant l'orientation initiale du regard (Charles et al., 2003; Johnson & Whiting, 2013; Mather & Carstensen, 2003), l'ensemble de nos patients et de nos sujets contrôles orientait préférentiellement leur regard d'abord sur les images positives lorsque celles-ci étaient opposées à des images négatives. Ces résultats sont également concordants avec une étude utilisant l'analyse du diamètre pupillaire comme marqueur de la complexité cognitive de l'image et qui a montré que l'attention requise pour examiner les informations positives était moins importante que pour les émotions négatives (Allard, Wadlinger, & Isaacowitz, 2010). Généralement, face à une émotion neutre, l'orientation initiale du regard se dirige vers les émotions positives ou négatives confirmant l'hypothèse émotionnelle, à savoir que les personnes âgées préféreraient s'orienter vers

une information à connotation émotionnelle (Rosler et al., 2005). Cependant, dans notre étude et contrairement à ce qui est observé chez les sujets contrôles, les sujets dépressifs âgés ne s'orienteraient initialement pas plus vers les images négatives lorsque celles-ci étaient opposées à des images neutres. Par conséquent, bien que nos résultats soient en accord avec les principes selon lesquels les sujets atteints de dépression sont caractérisés principalement par une modification des processus de maintien de l'attention (B. P. Bradley, Mogg, & Lee, 1997; Donaldson, Lam, & Mathews, 2007; Joormann & Gotlib, 2007), il semble que les processus d'attention automatique soient modifiés chez la personne âgée dépressive. Williams *et al.* (1997) ont développé un modèle pouvant s'appliquer aux processus attentionnels mis en jeu par les sujets dépressifs âgés. D'après ce modèle, les sujets dépressifs ne seraient pas caractérisés par un biais dans le fonctionnement attentionnel mais plutôt dans l'élaboration post-attentionnelle. En d'autres termes, le biais ne serait présent que si l'émotion fait appel à des mécanismes mnésiques plutôt qu'à des processus d'attention sélective. Ces résultats ont été également rapportés dans des études qui ont montré un biais attentionnel lors de la présentation de stimuli pendant une longue durée (B. P. Bradley et al., 1997; Gotlib et al., 2004; Joormann & Gotlib, 2007; Mogg, Bradley, & Williams, 1995). Les résultats de notre étude ne sont pas totalement en accord avec ce modèle car malgré l'absence de l'orientation initiale du regard, nos sujets ne présentent pas de biais de négativité. Ces observations permettent de questionner l'application du modèle de Williams chez les personnes âgées qui serait modifié par les caractéristiques de cette population.

La principale limite de cet article est l'absence de contrôle de certains facteurs confondants tels que l'anxiété et les traitements médicamenteux de la dépression. L'impact de l'anxiété sur la perception des émotions est controversé. Différentes études ont mis en avant que l'anxiété serait associée à une hyper vigilance dirigée vers les émotions négatives (Fox, 1995; L. O. Lee & Knight, 2009) pouvant être responsable du biais de négativité dans la dépression (Suslow et al., 2004). Cependant, une récente méta-analyse a démontré que le biais de négativité retrouvé dans la dépression ne serait pas dépendant de cette forte comorbidité (Peckham et al., 2010).

Ces trois articles nous ont permis de préciser quelles étaient les caractéristiques oculomotrices des sujets âgés atteints de dépression et leur capacité d'analyse d'informations à valence émotionnelle. Le premier article a constitué une base de réflexion nous permettant d'évaluer pour le 2nd et le 3^{ème} article l'effet de l'interaction entre le vieillissement et la dépression et d'étudier leur influence réciproque.

Sur le plan technique, le développement des études d'eye-tracking peut constituer une alternative aux techniques actuelles d'évaluation des modifications neurobiologiques et comportementales dans la dépression. La bonne tolérance par les patients et la rapidité des tests utilisés dans ce travail pourraient en faire un outil d'évaluation en pratique clinique courante. Par exemple, dans notre premier article, l'évaluation des capacités d'inhibition par la tâche d'AS durait approximativement 2 minutes et il semble encore possible de diminuer le temps de passation de cette tâche en utilisant uniquement la direction horizontale ainsi que 2 excentricités pour les tests. En effet, les résultats obtenus dans notre 2nd article n'ont pas révélé d'effet de la direction ni de l'excentricité sur les performances oculomotrices. L'association des résultats de l'analyse du mouvement aux performances obtenues lors d'un bilan neuropsychologique permettrait d'avoir une approche complémentaire des troubles cognitifs dans certaines pathologies (dépression, schizophrénie, maladie de Parkinson) en faisant le parallèle entre la cognition et les structures corticales associées. Dans le cas de l'inhibition, les techniques d'eye-tracking pourraient permettre d'explorer plus précisément les différentes facettes qui la composent et de déterminer celles qui seraient altérées dans ces différentes pathologies (K.K. Harnishfeger, 1995; Wilson & Kipp, 1998).

Du point de vue clinique, les performances oculomotrices pourraient avoir un intérêt dans l'aide au diagnostic différentiel entre trouble unipolaire et bipolaire. En effet, le diagnostic de trouble bipolaire repose sur la présence d'au moins un épisode dépressif caractérisé et d'un épisode maniaque ou hypomaniaque. La majorité des troubles bipolaires débute en phase dépressive et il est donc difficile de diagnostiquer un trouble bipolaire avant le changement de phase d'état (Muzina, Colangelo, Manning, & Calabrese, 2007). En parallèle, une étude a montré que 25% des patients traités au départ pour une dépression sont en réalité atteints d'un trouble bipolaire (Goldberg, Harrow, & Whiteside, 2001). L'analyse par IRM des structures corticales activées lors de l'exposition à des expressions faciales a été préalablement proposée dans le cadre du diagnostic différentiel entre les deux troubles (Lawrence et al., 2004). Les techniques d'eye-tracking, moins coûteuses, plus rapides, et plus faciles d'utilisation, pourraient également présenter un intérêt dans cette différenciation. En effet, comme nous l'avons présenté dans notre article de synthèse, les sujets atteints de dépression unipolaire présenteraient un biais de négativité alors que les sujets atteints de troubles bipolaires focaliseraient leur attention sur les images menaçantes. Le biais de négativité retrouvé chez les sujets souffrant de dépression unipolaire en période dépressive ou euthymique pourrait constituer un marqueur trait de ce trouble (Bouhuys et al., 1999). Le biais attentionnel dirigé

vers les images menaçantes retrouvé dans les trois phases du trouble bipolaire pourrait également constituer un marqueur trait (Garcia-Blanco et al., 2014).

Un aspect de diagnostic différentiel concerne la distinction entre la dépression de la personne âgée et les maladies neurodégénératives. Les patients dépressifs âgés peuvent présenter des troubles cognitifs (Alexopoulos, 2005; Bertand & Epelbaum, 2006) qui ne sont pas uniquement associés au vieillissement (Salthouse & Meinz, 1995). Dans certain cas, les troubles cognitifs sont suffisamment importants et peuvent faire évoquer, à tort, la présence d'une pathologie neurodégénérative telle que la MA (D. G. Blazer, 2003; Lockwood et al., 2002; Potter & Steffens, 2007). Par ailleurs, les symptômes dépressifs peuvent aussi inaugurer une MA à un stade précoce rendant difficile son diagnostic (Castilla-Puentes & Habeych, 2010; H. B. Lee & Lyketsos, 2003; Lyketsos et al., 2011; Lyketsos & Olin, 2002). La présence de signes tels que l'apathie et la perte d'intérêt, les difficultés de concentration et de mémorisation peuvent se rencontrer aussi bien dans la dépression que dans la MA (Austin et al., 1992; R. M. Cohen, Weingartner, Smallberg, Pickar, & Murphy, 1982; Thorpe & Groulx, 2001). Les résultats du bilan neuropsychologique, l'examen psychiatrique et l'imagerie cérébrale ne permettent pas toujours le diagnostic différentiel entre les deux pathologies. Le recours au test d'antidépresseur d'épreuve peut être envisagé, malgré des résultats modestes et le risque important d'effets secondaires (Draper, 1999). Dans ce contexte, l'analyse des MO pourrait constituer une approche complémentaire intéressante. En effet, notre 2nd article a mis en évidence une altération des capacités d'inhibition associée à une augmentation du nombre d'erreurs à la tâche d'AS chez les sujets dépressifs âgés. Par contre, les sujets dépressifs âgés présentaient un taux de correction identique aux sujets sains. Les patients atteints de MA présentent également un déficit d'inhibition associé à une augmentation du taux d'erreur lors de la réalisation de la tâche d'AS (Crawford et al., 2005; Currie & Ramsden, 1991; Garbutt et al., 2008; Shafiq-Antonacci et al., 2003). Cependant, ces erreurs d'inhibition ne sont peu ou pas corrigées. Kaufman *et al.* (2012) ont étudié les performances oculomotrices lors de la tâche d'AS chez 30 sujets atteints de MA à un stade léger (MMSE moyen = 24.5) et ont montré une augmentation significative du taux d'erreur et du nombre d'erreurs non corrigées comparativement aux sujets contrôles. Contrairement aux sujets dépressifs, ces performances seraient corrélées aux altérations cognitives retrouvées dans cette pathologie (Kaufman et al., 2012; Shafiq-Antonacci et al., 2003). Le taux de correction à la tâche d'AS pourrait donc constituer un marqueur potentiel pouvant aider au diagnostic différentiel entre la MA et la dépression chez la personne âgée. Dans cette optique, le PHRC MOMAD est actuellement

mis en place au sein du service de psychiatrie du CHU de Besançon et vise à identifier des marqueurs oculomoteurs spécifiques à chacune de ces deux populations pouvant avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel.

La principale limite présentée dans nos articles 2 et 3 ainsi que dans la majorité des articles recensés dans notre revue de la littérature concerne la prise en considération de l'impact des psychotropes sur les performances oculomotrices. Les effets des médicaments sur les MO sont étudiés depuis longtemps (Wise, 1984) car ils permettent d'évaluer leurs effets sur le cortex. Les psychotropes peuvent altérer les MO de base mais également avoir un impact sur les performances oculomotrices lors du traitement de l'information émotionnelle (Reilly, Lencer, Bishop, Keedy, & Sweeney, 2008). La majeure partie des études évaluant l'effet des médicaments a été menée sur l'animal ou chez l'adulte sain. Ces études ont révélé que les benzodiazépines provoquaient une diminution de la vitesse des saccades (Ball, Glue, Wilson, & Nutt, 1991), augmentaient le TR (Fafrowicz et al., 1995) et les taux d'erreur à la tâche d'AS (Green & King, 1998). Les antidépresseurs auraient un effet sur le TR lors de la tâche de PS et d'AS ainsi que sur le taux d'erreur d'AS (Green, King, & Trimble, 2000). Morrens *et al.* (2007) ont mis en évidence une augmentation du pic de vitesse des saccades chez des sujets sains traités par paroxétine. Un tableau présentant l'impact des principaux traitements retrouvés dans nos études sur les MO est présenté en annexe 1. Dans la dépression, des résultats contradictoires ont été retrouvés. Certaines études ont montré un effet des antidépresseurs sur les performances oculomotrices (Green et al., 2000) alors que d'autres études n'ont pas rapporté d'effet de ce traitement sur le TR et le taux d'erreur dans la dépression (Flehtner et al., 2002; Katsanis, Kortenkamp, Iacono, & Grove, 1997). Au niveau émotionnel, des études ont montré que les antidépresseurs auraient pour effet de diminuer la reconnaissance des émotions négatives et d'augmenter la reconnaissance des émotions positives dans la dépression (Fu et al., 2004; Harmer et al., 2009; Wells et al., 2013) alors que d'autres non (Garcia-Blanco et al., 2014). En pratique, il semble difficile dans des populations de patients déprimés d'évaluer l'impact de ces médicaments car les patients sont le plus souvent polymédiqués comme c'est le cas dans notre population d'étude (Annexe 2). L'évaluation de l'effet des médicaments est d'autant plus difficile que la combinaison des molécules peut également moduler les effets. Bien que cette analyse soit complexe, il semble nécessaire de développer des études évaluant l'effet spécifique d'une molécule sur les caractéristiques de base des MO et sur le traitement des émotions dans la dépression.

D'autres perceptives concernent l'intérêt de l'étude des MO en lien avec la réponse aux traitements. À titre d'exemple, Wells *et al.* (2013) ont montré que les sujets atteints de dépression et répondeurs aux traitements par antidépresseurs présentaient les mêmes caractéristiques de traitement des informations émotionnelles que les sujets contrôles. Plusieurs études ont également rapporté un effet de la rTMS sur les performances oculomotrices (Crevits et al., 2005; Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Poulet, et al., 2012). Dans ces deux études, la rTMS a été appliquée au niveau du CPFDL mais avec des paramètres de stimulation différents. Les sujets dépressifs répondant au traitement par rTMS présentaient une augmentation de leur TR et une diminution du taux d'erreur à la tâche d'AS (Crevits et al., 2005; Malsert, Guyader, Chauvin, Polosan, Poulet, et al., 2012). L'ensemble de ces études, bien que menées sur un faible nombre de patients, confirmerait l'utilité de l'analyse des MO comme outil d'évaluation de la réponse au traitement. La mesure des paramètres oculomoteurs pourrait permettre d'identifier précocement des marqueurs de réponse aux traitements et favoriser ainsi l'ajustement de la stratégie thérapeutique.

D'après l'ensemble de ces travaux, il semble nécessaire d'harmoniser la nomenclature et les consignes des différentes tâches utilisées en eye-tracking. Comme nous l'avons montré dans notre revue, une même tâche peut présenter 3 dénominations différentes mais être caractérisée par des consignes similaires (Holmqvist et al., 2011). L'absence de protocoles standardisés pour la réalisation des expériences dans le domaine des MO rend difficile la comparaison des résultats obtenus dans les différentes études. L'article d'Antoniades *et al.* (2013) est le premier à proposer un protocole standardisé pour la réalisation de la tâche d'AS conformément aux recommandations d'experts dans le domaine de l'oculomotricité. Ces auteurs ont proposé de standardiser plusieurs paramètres tels que la direction (uniquement horizontale), l'excentricité de la cible (entre 8° et 10°), la taille de la cible (0.5°), les paramètres de l'essai (sans gap, présentation de la cible pendant 1s, intervalle inter cible entre 1 et 3.5s) et le nombre d'essais (3 blocks de 40 AS avec 1 minute entre chaque block). Pour ces auteurs, l'adoption de ce protocole permettrait d'améliorer l'intérêt clinique et la validité scientifique de la tâche d'AS.

Certaines études ont montré que la présence de biais émotionnels chez les sujets dépressifs était dépendante du temps de présentation des images (Armstrong & Olatunji, 2012) alors que d'autres n'ont pas révélé cet effet (Kellough et al., 2008). Le temps de présentation variait en moyenne entre 3s et 30s, et les mécanismes cognitifs de traitement des émotions mis en jeu pourraient être dépendants de ce temps de présentation. L'évaluation de l'effet du temps de

présentation des images pourrait permettre de confirmer l'impact des performances attentionnelles et mnésiques sur les biais attentionnels dans la dépression. Il serait également intéressant d'évaluer avec plus de précision le type d'émotion exprimé par les images. Le terme « émotion négative » englobe différents types d'émotion (menace, peur, tristesse, colère) qu'il serait important de distinguer, notamment afin de spécifier les caractéristiques du biais de négativité observé dans la dépression. La complexité des images pourrait influencer leur analyse (Snodgrass & Vanderwart, 1980). Dans notre 3^{ème} article, nous avons effectué un contrôle partiel de la complexité des images en ayant recouru à l'algorithme PNG (*Portable Network Graphics*). Cet algorithme, utilisé comme approximation de la complexité de Kolmogorov, et estimant que la taille d'une image compressée est proportionnellement dépendante de sa complexité, permet d'obtenir une estimation de sa complexité. En d'autres termes, plus une image sera complexe, plus sa taille compressée suivant l'algorithme de PNG sera importante (Delahaye, 2011; Marin & Leder, 2013). Nos résultats ont rapporté un effet de la complexité sur certaines performances oculomotrices telles que l'augmentation de la durée moyenne du regard sur les images négatives plus complexes. Ces résultats indiquent que l'augmentation de la complexité d'une image pourrait entraîner une plus grande activation des ressources cognitives nécessaires pour son analyse et serait en lien avec le coût cognitif de la régulation des émotions négatives. Ce phénomène pourrait être responsable de la focalisation du regard sur les émotions positives dans le vieillissement compte tenu de leur moindre complexité. Cependant, la complexité d'une image émotionnelle ne se rapporte pas seulement à des différences de couleurs et de textures. L'aspect émotionnel tel que l'intensité, la valence et l'éveil serait également à prendre en compte (Marin & Leder, 2013), nécessitant ainsi le développement d'un nouvel algorithme. À terme, ces données permettraient de différencier l'impact de la complexité de l'image et de sa valence émotionnelle sur les processus de traitement des informations.

CONCLUSION

Nos résultats soulignent l'importance des interactions entre les facteurs moteurs, cognitifs et émotionnels au cours du traitement de l'information. La modification des capacités de traitement de l'information liée à l'âge associée aux altérations spécifiques de la dépression rendent complexe l'analyse de ces phénomènes dans la dépression du sujet âgé. L'étude de la motricité oculaire permet d'objectiver des singularités propres à certains sous-types de dépression (unipolaire, bipolaire, mélancolique) susceptibles de constituer des marqueurs comportementaux de ces pathologies. La motricité globale et les processus d'inhibition seraient altérés de manière spécifique dans la dépression de la personne âgée. Parallèlement, cette thèse aborde la question intéressante des biais attentionnels dirigés vers les informations négatives et positives dans la dépression en relation avec le vieillissement. Le biais de négativité observé chez le dépressif adulte jeune n'est pas observé chez le sujet dépressif âgé chez lequel on observe un biais dirigé vers les images à connotation émotionnelle positive. En outre, l'inclusion d'une batterie de tests neuropsychologiques a permis d'exclure la possibilité que la différence entre les groupes soit due au fonctionnement cognitif général.

Pour conclure, la relative indépendance entre les performances cognitives et les MO de la personne âgée pourrait permettre de recourir aux techniques d'*eye-tracking* comme outil d'évaluation des différentes composantes de l'inhibition dans les troubles dépressifs. Des recherches complémentaires, menées sur des échantillons importants de patients non traités, aux différentes phases du trouble, et intégrant également les techniques d'*eye-tracking* comme outils d'exploration des capacités de traitement de l'information à valence émotionnelle devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la dépression chez le sujet âgé. L'âge, l'évaluation de la sévérité des épisodes, ainsi que l'utilisation d'échelles de mesure du RPM et de questionnaires de régulation des émotions permettraient de compléter et de préciser les résultats obtenus lors de l'analyse des MO chez les sujets âgés atteints de dépression. Actuellement, nous poursuivons l'étude des MO avec l'inclusion de sujets dépressifs jeunes afin d'affiner notre compréhension des interactions entre vieillissement-dépression. Parallèlement, nous incluons des sujets atteints de MA afin de mettre en évidence des marqueurs oculomoteurs spécifiques pouvant être utilisés dans le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies.

RÉFÉRENCES

- Abel, L. A., Friedman, L., Jesberger, J., Malki, A., & Meltzer, H. Y. (1991). Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 29(11), 1063-1072.
- Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Larson, C. L., Oakes, T. R., Lindgren, K. A., Holden, J. E., . . . Davidson, R. J. (1998). Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 9(14), 3301-3307.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 231-239.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *J Neurosci*, 15(9), 5879-5891.
- Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J. L., & Pelisson, D. (2007). Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res*, 1135(1), 107-121.
- Alexopoulos, G. S. (2003). Role of executive function in late-life depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(14), 18-23.
- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *Lancet*, 365(9475), 1961-1970.
- Alexopoulos, G. S. (2006). The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*, 60(12), 1304-1305.
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10), 915-922.
- Alexopoulos, G. S. (1992). Geriatric depression reaches maturity. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(5), 305-306.
- Allard, E. S., Wadlinger, H. A., & Isaacowitz, D. M. (2010). Positive gaze preferences in older adults: assessing the role of cognitive effort with pupil dilation. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 17(3), 296-311.
- Amador, X. F., Malaspina, D., Sackeim, H. A., Coleman, E. A., Kaufmann, C. A., Hasan, A., & Gorman, J. M. (1995). Visual fixation and smooth pursuit eye movement abnormalities in patients with schizophrenia and their relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(2), 197-206.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(Pt 5), 949-964.
- Amore, M., Tagariello, P., Laterza, C., & Savoia, E. M. (2007). Subtypes of depression in dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 44 Suppl 1, 23-33.

- Anderson, N. D., Craik, F. I., & Naveh-Benjamin, M. (1998). The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults: 1. Evidence from divided attention costs. *Psychol Aging, 13*(3), 405-423.
- Antoniades, C., Ettinger, U., Gaymard, B., Gilchrist, I., Kristjansson, A., Kennard, C., . . . Carpenter, R. H. (2013). An internationally standardised antisaccade protocol. *Vision Res, 84*, 1-5.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*: Amer Psychiatric Pub Incorporated.
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Clinical psychology review, 32*(8), 704-723.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *TRENDS in Cognitive Sciences, 8*(4), 170-177.
- Austin, M. P., & Mitchell, P. (1995). The anatomy of melancholia: does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychol Med, 25*(4), 665-672.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry, 178*, 200-206.
- Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R. E., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders, 25*(1), 21-29.
- Azorin, J. M., Llorca, P. M., Despiegel, N., & Verpillat, P. (2004). [Escitalopram is more effective than citalopram for the treatment of severe major depressive disorder]. *Encephale, 30*(2), 158-166.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain, 124*(Pt 8), 1492-1508.
- Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical biosciences, 24*, 191-204.
- Bahill, A. T., & Troost, B. T. (1979). Types of saccadic eye movements. *Neurology, 29*(8), 1150-1152.
- Baldwin, R. C. (2005). Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry, 20*(1), 1-11.
- Ball, D. M., Glue, P., Wilson, S., & Nutt, D. J. (1991). Pharmacology of saccadic eye movements in man. 1. Effects of the benzodiazepine receptor ligands midazolam and flumazenil. *Psychopharmacology, 105*(3), 361-367.
- Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., . . . Kumar, A. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry, 161*(1), 99-108.

- Baudic, S., Benisty, S., Dalla Barba, G., & Traykov, L. (2007). [Impairment of executive function in elderly patients with major unipolar depression: influence of psychomotor retardation]. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 5(1), 65-71.
- Baudic, S., Tzortzis, C., Barba, G. D., & Traykov, L. (2004). Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17(4), 195-201.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., . . . Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243-250.
- Beats, B. C., Sahakian, B. J., & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med*, 26(3), 591-603.
- Beauregard, M., Leroux, J. M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P., & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9(14), 3253-3258.
- Beauregard, M., Levesque, J., & Paquette, V. (2004). Neural basis of conscious and voluntary self-regulation of emotion. In M. Beauregard (Ed.), *Consciousness, Emotional Self-regulation, and the Brain* (pp. 163-194). Montreal: John Benjamins Pub.
- Beauregard, M., Paquette, V., & Levesque, J. (2006). Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*, 17(8), 843-846.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York, NY: New American Library.
- Beekman, A. T., Copeland, J. R., & Prince, M. J. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*, 174, 307-311.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*, 23(3), 579-590.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1992). The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 22(3), 607-615.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907-922.
- Bennabi, D., Vandel, P., Papaxanthis, C., Pozzo, T., & Haffen, E. (2013). Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *Biomed Res Int*, 2013, 158746.
- Benoit, G., Fortin, L., Lemelin, S., Laplante, L., Thomas, J., & Everett, J. (1992). [Selective attention in major depression: clinical retardation and cognitive inhibition]. *Can J Psychol*, 46(1), 41-52.

- Bermpohl, F., Walter, M., Sajonz, B., Lucke, C., Hagele, C., Sterzer, P., . . . Northoff, G. (2009). Attentional modulation of emotional stimulus processing in patients with major depression--alterations in prefrontal cortical regions. *Neurosci Lett*, 463(2), 108-113.
- Bertand, A., & Epelbaum, S. (2006). *Démence chez le sujet âgé* (Elsevier Masson ed.). Issy les Moulineaux, Paris.
- Bestelmeyer, P. E., Tatler, B. W., Phillips, L. H., Fraser, G., Benson, P. J., & St Clair, D. (2006). Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 87(1-3), 212-222.
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carre, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A. C., . . . Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Compr Psychiatry*, 53(5), 609-615.
- Birditt, K. S., & Fingerman, K. L. (2005). Do we get better at picking our battles? Age group differences in descriptions of behavioral reactions to interpersonal tensions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 60(3), P121-128.
- Bjorklund, D. F., & Harnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In F. N. Dempster & C. J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 141-173). San Diego, CA, US: Academic Press.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., . . . Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci*, 23(6), 1658-1664.
- Blatt, G. J., Andersen, R. A., & Stoner, G. R. (1990). Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol*, 299(4), 421-445.
- Blazer, D. G. (2003). Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(3), 249-265.
- Blazer, D. G., 2nd, & Hybels, C. F. (2005). Origins of depression in later life. *Psychol Med*, 35(9), 1241-1252.
- Bonin-Guillaume, S., Hasbroucq, T., & Blin, O. (2008). [Psychomotor retardation associated to depression differs from that of normal aging]. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 6(2), 137-144.
- Boone, K. B., Lesser, I. M., Miller, B. L., Wohl, M., Berman, N., Lee, A., . . . Back, C. (1995). Cognitive functioning in older depressed outpatients: Relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. *Neuropsychology*, 9(3), 390-398.
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord*, 3(2), 88-94.

- Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*, 51(4), 342-344.
- Bouhuys, A. L., Geerts, E., & Gordijn, M. C. (1999). Depressed patients' perceptions of facial emotions in depressed and remitted states are associated with relapse: a longitudinal study. *J Nerv Ment Dis*, 187(10), 595-602.
- Boujon, C. (2002). *L'inhibition au carrefour des neurosciences et des sciences de la cognition: Fonctionnement normal et pathologique*. De Boeck Supérieur.
- Boujon, C., & Lemoine, K. (2002). Le rôle de l'inhibition dans le contrôle attentionnel des traitements. In C. Boujon (Ed.), *L'inhibition au carrefour des neurosciences et des sciences de la cognition. Fonctionnement normal et pathologique* (pp. 79-104). Marseille: Solal.
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Lee, S. C. (1997). Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behav Res Ther*, 35(10), 911-927.
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Millar, N. (1996). Implicit memory bias in clinical and non-clinical depression. *Behav Res Ther*, 34(11-12), 865-879.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). Emotion and motivation. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary & G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (3rd ed., pp. 581-607). New York: Cambridge University Press.
- Brassen, S., Gamer, M., & Buchel, C. (2011). Anterior cingulate activation is related to a positivity bias and emotional stability in successful aging. *Biol Psychiatry*, 70(2), 131-137.
- Brassen, S., Gamer, M., Peters, J., Gluth, S., & Buchel, C. (2012). Don't look back in anger! Responsiveness to missed chances in successful and unsuccessful aging. *Science*, 336(6081), 612-614.
- Brebion, G., Smith, M. J., & Allilaire, J. F. (1995). Psychometric characteristics of ideational retardation in depressives. *Br J Clin Psychol*, 34 (Pt 3), 371-381.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, 157(1), 115-118.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., . . . Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 51(4), 273-279.
- Brodsky, H., Luscombe, G., Parker, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Austin, M. P., & Mitchell, P. (2001). Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*, 66(2-3), 225-236.
- Bronstein, A. M., & Kennard, C. (1987). Predictive eye saccades are different from visually triggered saccades. *Vision Res*, 27(4), 517-520.

- Bruce, C. J., & Goldberg, M. E. (1985). Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol*, 53(3), 603-635.
- Bryson, S. E., McLaren, J., Wadden, N. P., & MacLean, M. (1991). Differential asymmetries for positive and negative emotion: hemisphere or stimulus effects? *Cortex*, 27(3), 359-365.
- Buchsbaum, M. S., Wu, J., Siegel, B. V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L., & Reynolds, C. (1997). Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*, 41(1), 15-22.
- Buchtemann, D., Lupp, M., Bramesfeld, A., & Riedel-Heller, S. (2012). Incidence of late-life depression: A systematic review. *J Affect Disord*, 142(1-3), 172-179.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263-272.
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. A., McInerney, S. C., & Rauch, S. L. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 6(4), 270-282.
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., . . . Becker, J. T. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 587-595.
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American journal of psychology*, 39, 106-124.
- Carstensen, L. L., Isaacowitz, D. M., & Charles, S. T. (1999). Taking time seriously. A theory of socioemotional selectivity. *Am Psychol*, 54(3), 165-181.
- Carstensen, L. L., & Mikels, J. A. (2005). At the Intersection of Emotion and Cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 14(3), 117-121.
- Carstensen, L. L., Pasupathi, M., Mayr, U., & Nesselroade, J. R. (2000). Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J Pers Soc Psychol*, 79(4), 644-655.
- Carstensen, L. L., & Turk-Charles, S. (1994). The salience of emotion across the adult life span. *Psychol Aging*, 9(2), 259-264.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2007a). Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *Journal of abnormal psychology*, 116(3), 491-497.
- Caseras, X., Garner, M., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2007b). Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: An eye movement study. *J Abnorm Psychol*, 116(3), 491-497.
- Castet, E. (2010). Perception of Intra-saccadic Motion. In U. J. Iig & G. S. Masson (Eds.), *Dynamics of Visual Motion Processing. Neuronal, Behavioral, and Computational Approaches* (pp. 213-238): Springer US.

- Castilla-Puentes, R. C., & Habeych, M. E. (2010). Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimers Dement*, 6(1), 63-69.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol*, 287(4), 422-445.
- Chan, F., Armstrong, I. T., Pari, G., Riopelle, R. J., & Munoz, D. P. (2005). Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(5), 784-796.
- Channon, S. (1996). Executive dysfunction in depression: The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Affective Disorders*, 39(2), 107-114.
- Charles, S. T., & Carstensen, L. L. (2010). Social and emotional aging. *Annu Rev Psychol*, 61, 383-409.
- Charles, S. T., Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen*, 132(2), 310-324.
- Charlson, M., & Peterson, J. C. (2002). Medical comorbidity and late life depression: what is known and what are the unmet needs? *Biol Psychiatry*, 52(3), 226-235.
- Charney, D. S., Reynolds, C. F., 3rd, Lewis, L., Lebowitz, B. D., Sunderland, T., Alexopoulos, G. S., . . . Bipolar Support, A. (2003). Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 664-672.
- Chen, L. L., & Walton, M. M. (2005). Head movement evoked by electrical stimulation in the supplementary eye field of the rhesus monkey. *J Neurophysiol*, 94(6), 4502-4519.
- Chen, S., Zhou, R., Cui, H., & Chen, X. (2013). Deficits in cue detection underlie event-based prospective memory impairment in major depression: an eye tracking study. *Psychiatry Res*, 209(3), 453-458.
- Cho, H. J., Lavretsky, H., Olmstead, R., Levin, M. J., Oxman, M. N., & Irwin, M. R. (2008). Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 165(12), 1543-1550.
- Clarke, S., Ivry, R., Grinband, J., Roberts, S., & Shimizu, N. (1996). Exploring the domain of the cerebellar timing system. In A. P. Maria & A. Julio (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. Volume 115, pp. 257-280): North-Holland.
- Coats, A. H., & Blanchard-Fields, F. (2008). Emotion regulation in interpersonal problems: the role of cognitive-emotional complexity, emotion regulation goals, and expressivity. *Psychol Aging*, 23(1), 39-51.
- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Weiner, R. D., Parashos, I. A., Djang, W. T., Webb, M. C., . . . Spritzer, C. E. (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 50(1), 7-16.

- Cohen, B., Matsuo, V., Fradin, J., & Raphan, T. (1985). Horizontal saccades induced by stimulation of the central mesencephalic reticular formation. *Exp Brain Res*, 57(3), 605-616.
- Cohen, R. M., Weingartner, H., Smallberg, S. A., Pickar, D., & Murphy, D. L. (1982). Effort and cognition in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 39(5), 593-597.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., & Goldberg, M. E. (1996). Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *J Neurophysiol*, 76(5), 2841-2852.
- Colby, C. L., & Goldberg, M. E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, 22, 319-349.
- Cole, M. G., & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 160(6), 1147-1156.
- Condy, C., Rivaud-Pechoux, S., Ostendorf, F., Ploner, C. J., & Gaymard, B. (2004). Neural substrate of antisaccades: role of subcortical structures. *Neurology*, 63(9), 1571-1578.
- Connolly, J. D., Goodale, M. A., DeSouza, J. F., Menon, R. S., & Vilis, T. (2000). A comparison of frontoparietal fMRI activation during anti-saccades and anti-pointing. *J Neurophysiol*, 84(3), 1645-1655.
- Cooley, E. L., & Nowicki, S., Jr. (1989). Discrimination of facial expressions of emotion by depressed subjects. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*, 115(4), 449-465.
- Cornelissen, F. W., Kimmig, H., Schira, M., Rutschmann, R. M., Maguire, R. P., Broerse, A., . . . Greenlee, M. W. (2002). Event-related fMRI responses in the human frontal eye fields in a randomized pro- and antisaccade task. *Exp Brain Res*, 145(2), 270-274.
- Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., & Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58(6), 545-553.
- Cowie, R. J., Smith, M. K., & Robinson, D. L. (1994). Subcortical contributions to head movements in macaques. II. Connections of a medial pontomedullary head-movement region. *J Neurophysiol*, 72(6), 2665-2682.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995a). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychol Med*, 25(3), 461-471.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995b). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med*, 25(3), 473-483.
- Crawford, T. J., Higham, S., Renvoize, T., Patel, J., Dale, M., Suriya, A., & Tetley, S. (2005). Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 57(9), 1052-1060.

- Crevits, L., Van den Abbeele, D., Audenaert, K., Goethals, M., & Dierick, M. (2005). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on saccades in depression: a pilot study. *Psychiatry Research*, 135(2), 113-119.
- Csukly, G., Telek, R., Filipovits, D., Takacs, B., Unoka, Z., & Simon, L. (2011). What is the relationship between the recognition of emotions and core beliefs: Associations between the recognition of emotions in facial expressions and the maladaptive schemas in depressed patients. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 42(1), 129-137.
- Currie, J., & Ramsden, B. (1991). Validation of a clinical antisaccadic eye movements test in the assessment of dementia. *Archive Neurology*, 48, 949.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci*, 3(10), 1049-1056.
- Darwin, C. (1872). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*: Filiquarian Publishing, LLC.
- David, A. S., & Cutting, J. C. (1990). Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *Br J Psychiatry*, 156, 491-495.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*, 53, 545-574.
- de Carvalho, W., & Guedj, F. (2003). Sémiologie des dépressions hostiles. In Flammarion (Ed.), *Les Maladies Dépressives* (pp. 81-86).
- De Raedt, R., & Koster, E. H. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 50-70.
- Degugne, F., Jollant, F., Lhuillier, J. P., Garre, J. B., & Richard-Devantoy, S. (2012). A same deficit of cognitive inhibition in early and late-onset depression in elderly women: a pilot study. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 10(3), 255-265.
- Delahaye, J.-P. (2011). Le défi des faibles complexités. *Pour la Science*, 405, 82-87.
- Delaloye, C., Moy, G., de Bilbao, F., Baudois, S., Weber, K., Hofer, F., . . . Gold, G. (2010). Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 19-23.
- Deldin, P. J., Keller, J., Gergen, J. A., & Miller, G. A. (2001). Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. *Cognition & Emotion*, 15(6), 787-802.
- Demenescu, L. R., Kortekaas, R., den Boer, J. A., & Aleman, A. (2010). Impaired attribution of emotion to facial expressions in anxiety and major depression. *PLoS One*, 5(12), e15058.

- DeSouza, J. F., Menon, R. S., & Everling, S. (2003). Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol*, 89(2), 1016-1023.
- Deubel, H. (1989). Sensory and motor aspects of saccade control. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 239(1), 17-22.
- Diefendorf, A. R., & Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31, 451-489.
- Djernes, J. K. (2006). Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 113(5), 372-387.
- Dodge, R. (1919). Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regard. *American Journal of Physiology*, 8(4).
- Dolan, R. J., Bench, C. J., Brown, R. G., Scott, L. C., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychological Medicine*, 24(04), 849-857.
- Dombrowski, A. Y., Butters, M. A., Reynolds, C. F., 3rd, Houck, P. R., Clark, L., Mazumdar, S., & Szanto, K. (2008). Cognitive performance in suicidal depressed elderly: preliminary report. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 109-115.
- Donaldson, C., Lam, D., & Mathews, A. (2007). Rumination and attention in major depression. *Behav Res Ther*, 45(11), 2664-2678.
- Dotson, V. M., Resnick, S. M., & Zonderman, A. B. (2008). Differential association of concurrent, baseline, and average depressive symptoms with cognitive decline in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(4), 318-330.
- Draper, B. (1999). The diagnosis and treatment of depression in dementia. *Psychiatr Serv*, 50(9), 1151-1153.
- Dreher, J. C., & Grafman, J. (2002). The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur J Neurosci*, 16(8), 1609-1619.
- DRESS. (2001). Suicides et tentatives de suicide en France : une tentative de cadrage statistique. *Études et résultats*, 109, 1-8.
- DRESS. (2011). L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique (pp. 340): Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*, 49, 341-361.
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48(8), 813-829.

- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 240-249.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824-827.
- Drevets, W. C., & Raichle, M. E. (1998). Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Implications for Interactions between Emotion and Cognition. *Cognition and Emotion*, 12(3), 353-385.
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12(9), 3628-3641.
- Duhamel, J. R., Colby, C. L., & Goldberg, M. E. (1992). The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science*, 255(5040), 90-92.
- Dursun, S. M., Burke, J. G., Andrews, H., Mlynik-Szmid, A., & Reveley, M. A. (2000). The effects of antipsychotic medication on saccadic eye movement abnormalities in Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24(6), 889-896.
- Eisenbarth, H., & Alpers, G. W. (2011). Happy mouth and sad eyes: scanning emotional facial expressions. *Emotion*, 11(4), 860-865.
- Eizenman, M., Yu, L. H., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., & Levitan, R. D. (2003a). A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 118, 117-128.
- Eizenman, M., Yu, L. H., Grupp, L., Eizenman, E., Ellenbogen, M., Gemar, M., & Levitan, R. D. (2003b). A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 118(2), 117-128.
- Ekman, P. (1982). Methods for measuring facial action. In K. R. Scherer & P. Ekman (Eds.), *Handbook of methods in nonverbal behavior research* (pp. 45-135). New-York: Cambridge University Press.
- Ekman, P. (2003). *Emotions Revealed: Recognizing Faces and Feelings to Improve Communication and Emotional Life*. 115 West 18th Street New York, NY 10011: TIMES BOOKS Henry Holt and Company.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol*, 17(2), 124-129.
- Elderkin-Thompson, V., Helleman, G., Pham, D., & Kumar, A. (2009). Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24(5), 459-468.

- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Mintz, J., Boone, K., Bahng, E., & Lavretsky, H. (2004). Executive dysfunction and visuospatial ability among depressed elders in a community setting. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(5), 597-611.
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2006). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*, 21(7), 669-676.
- Elderkin-Thompson, V., Moody, T., Knowlton, B., Hellemann, G., & Kumar, A. (2011). Explicit and implicit memory in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(4), 249-255.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sci*, 2(11), 447-454.
- Epp, A. M., Dobson, K. S., Dozois, D. J., & Frewen, P. A. (2012). A systematic meta-analysis of the Stroop task in depression. *Clin Psychol Rev*, 32(4), 316-328.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., Weber, B., & Walter, H. (2010). Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci*, 30(47), 15726-15734.
- Ettinger, U., Antonova, E., Crawford, T. J., Mitterschiffthaler, M. T., Goswami, S., Sharma, T., & Kumari, V. (2005). Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage*, 24(2), 487-494.
- Evans, D. L., Charney, D. S., Lewis, L., Golden, R. N., Gorman, J. M., Krishnan, K. R., . . . Valvo, W. J. (2005). Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 58(3), 175-189.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, 36(9), 885-899.
- Everling, S., & Munoz, D. P. (2000). Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *The journal of neuroscience*, 20(1), 387-400.
- Fabisch, K., Fitz, W., Fabisch, H., Haas-Krammer, A., Klug, G., Zapotoczky, S., & Kapfhammer, H. P. (2009). Sinusoidal smooth pursuit eye tracking at different stimulus frequencies: position error and velocity error before catch-up saccades in schizophrenia and in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(9), 855-865.
- Fafrowicz, M., Unrug, A., Marek, T., van Luitelaar, G., Noworol, C., & Coenen, A. (1995). Effects of diazepam and buspirone on reaction time of saccadic eye movements. *Neuropsychobiology*, 32(3), 156-160.
- Faust, M. E., & Balota, D. A. (1997). Inhibition of return and visuospatial attention in healthy older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 11(1), 13-29.

- Feinberg, T. E., Rifkin, A., Schaffer, C., & Walker, E. (1986). Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43(3), 276-279.
- Fenn, W. O., & Hursh, J. B. (1934). Movements of the eyes when the lids are closed. *American Journal of Physiology*, 118(1), 8-14.
- Fernandes, M., Ross, M., Wiegand, M., & Schryer, E. (2008). Are the memories of older adults positively biased? *Psychol Aging*, 23(2), 297-306.
- Fischer, B., & Ramsperger, E. (1984). Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res*, 57(1), 191-195.
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*, 148(1), 33-45.
- Flechtner, K. M., Steinacher, B., Sauer, R., & Mackert, A. (2002). Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 49-53.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res*, 38(2), 137-144.
- Foster, S. M., Davis, H. P., & Kisley, M. A. (2013). Brain responses to emotional images related to cognitive ability in older adults. *Psychology and Aging*, 28(1), 179-190.
- Fox, E. (1995). Negative priming from ignored distractors in visual selection: A review. *Psychon Bull Rev*, 2(2), 145-173.
- Fredrickson, B. L., & Carstensen, L. L. (1990). Choosing social partners: how old age and anticipated endings make people more selective. *Psychol Aging*, 5(3), 335-347.
- Frémont, P. (2004). Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. *Psychologie NeuroPsychiatrie Vieillesse*, 2(1), 19-27.
- Frémont, P., & Belmin, J. (2003). Dépression du sujet âgé. *360° psychiatrie*, 1-41.
- Fritzsche, A., Dahme, B., Gotlib, I. H., Joormann, J., Magnussen, H., Watz, H., . . . von Leupoldt, A. (2010). Specificity of cognitive biases in patients with current depression and remitted depression and in patients with asthma. *Psychol Med*, 40(5), 815-826.
- Fu, C. H., Williams, S. C., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., . . . Bullmore, E. T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 61(9), 877-889.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 61(2), 331-349.

- Fung, H. H., Carstensen, L. L., & Lutz, A. M. (1999). Influence of time on social preferences: implications for life-span development. *Psychol Aging*, 14(4), 595-604.
- Fuster, J. M. (1993). Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol*, 3(2), 160-165.
- Gaebel, W., & Wolwer, W. (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242(1), 46-52.
- Gallo, J. J., & Coyne, J. C. (2000). The challenge of depression in late life: bridging science and service in primary care. *JAMA*, 284(12), 1570-1572.
- Garbutt, S., Matlin, A., Hellmuth, J., Schenk, A. K., Johnson, J. K., Rosen, H., . . . Boxer, A. L. (2008). Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 5), 1268-1281.
- Garcia-Blanco, A., Salmeron, L., Perea, M., & Livianos, L. (2014). Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: an eye-tracking study. *Psychiatry Res*, 215(3), 628-633.
- Garnefski, N., & Kraaij, V. (2006). Relationships between cognitive emotion regulation strategies and depressive symptoms: A comparative study of five specific samples. *Personality and Individual Differences*, 40, 1659-1669.
- Garrard, J., Rolnick, S. J., Nitz, N. M., Luepke, L., Jackson, J., Fischer, L. R., . . . Waller, L. A. (1998). Clinical detection of depression among community-based elderly people with self-reported symptoms of depression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(2), M92-101.
- Gay, P., Courvoisier, D. S., Billieux, J., Rochat, L., Schmidt, R. E., & Van der Linden, M. (2010). Can the distinction between intentional and unintentional interference control help differentiate varieties of impulsivity? *Journal of Research in Personality*, 44(1), 46-52.
- Gay, P., Rochat, L., Billieux, J., d'Acremont, M., & Van der Linden, M. (2008). Heterogeneous inhibition processes involved in different facets of self-reported impulsivity: evidence from a community sample. *Acta Psychol (Amst)*, 129(3), 332-339.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1998). Cortical control of saccades. *Exp Brain Res*, 123(1-2), 159-163.
- Giannoccaro, M. P., Antelmi, E., & Plazzi, G. (2013). Sleep and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 26(4), 428-434.
- Gijsman, H. J., van Gerven, J. M., Verkes, R. J., Schoemaker, R. C., Pieters, M. S., Pennings, E. J., . . . Cohen, A. F. (2002). Saccadic peak velocity and EEG as end-points for a serotonergic challenge test. *Hum Psychopharmacol*, 17(2), 83-89.
- Gilboa-Schechtman, E., Ben-Artzi, E., Jeczemien, P., Marom, S., & Hermesh, H. (2004). Depression impairs the ability to ignore the emotional aspects of facial expressions: Evidence from the Garner task. *Cogn Emot*, 18(2), 209-231.

- Godijn, R., & Kramer, A. F. (2007). Antisaccade costs with static and dynamic targets. *Perception & Psychophysics*, 69(5), 802-815.
- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S., & Koster, E. H. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *J Affect Disord*, 93(1-3), 149-157.
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S. A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M. Z., . . . Le Gall, D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 100-105.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Whiteside, J. E. (2001). Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 158(8), 1265-1270.
- Gooding, D. C., & Basso, M. A. (2008). The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn*, 68(3), 371-390.
- Gooding, D. C., Grabowski, J. A., & Hendershot, C. S. (2000). Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. *Psychiatry Res*, 97(2-3), 119-128.
- Gooding, D. C., Iacono, W. G., Katsanis, J., Beiser, M., & Grove, W. M. (1993). The association between lithium carbonate and smooth pursuit eye tracking among first-episode patients with psychotic affective disorders. *Psychophysiology*, 30(1), 3-9.
- Gooding, D. C., Iacono, W. G., Katsanis, J., Beiser, M., & Grove, W. M. (1993). The association between lithium carbonate and smooth pursuit eye tracking among first-episode patients with psychotic affective disorders. *Psychophysiology*, 30, 3-9.
- Gooding, D. C., Mohapatra, L., & Shea, H. B. (2004). Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychological Medicine*, 34(5), 921-932.
- Goodwin, G. M., Cavanagh, J. T., Glabus, M. F., Kehoe, R. F., O'Carroll, R. E., & Ebmeier, K. P. (1997). Uptake of ^{99m}Tc-exametazime shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatry*, 170, 426-430.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., & Goodwin, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*, 165(6), 731-739.
- Gosselin, P., & Kirouac, G. (1995). [Decoding facial emotional prototypes]. *Can J Exp Psychol*, 49(3), 313-329.
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 6, 285-312.
- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*, 113(1), 121-135.

- Gottlieb, J. P., Kusunoki, M., & Goldberg, M. E. (1998). The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature*, 391(6666), 481-484.
- Gournellis, R., Lykouras, L., Fortos, A., Oulis, P., Roubos, V., & Christodoulou, G. N. (2001). Psychotic (delusional) major depression in late life: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(11), 1085-1091.
- Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry*, 50(1), 35-43.
- Gray, S. L., Lai, K. V., & Larson, E. B. (1999). Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 21(2), 101-122.
- Green, J. F., & King, D. J. (1998). The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility. *Biological Psychiatry*, 44(8), 709-715.
- Green, J. F., King, D. J., & Trimble, K. M. (2000). Antisaccade and smooth pursuit eye movements in healthy subjects receiving sertraline and lorazepam. *J Psychopharmacol*, 14(1), 30-36.
- Grill-Spector, K., & Malach, R. (2004). The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 27, 649-677.
- Grosbras, M. H., Lobel, E., & Berthoz, A. (2004). [The control of gaze (2): cortical control of ocular saccades: functional brain imaging data]. *Med Sci (Paris)*, 20(2), 225-230.
- Grosbras, M. H., Lobel, E., Van de Moortele, P. F., LeBihan, D., & Berthoz, A. (1999). An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 9(7), 705-711.
- Gross, J. J., Carstensen, L. L., Pasupathi, M., Tsai, J., Skorpen, C. G., & Hsu, A. Y. (1997). Emotion and aging: experience, expression, and control. *Psychol Aging*, 12(4), 590-599.
- Guitton, D., Buchtel, H. A., & Douglas, R. M. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res*, 58(3), 455-472.
- Gur, R. C., Erwin, R. J., Gur, R. E., Zvil, A. S., Heimberg, C., & Kraemer, H. C. (1992). Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res*, 42(3), 241-251.
- Gurland, B. (1992). The impact of depression on quality of life of the elderly. *Clin Geriatr Med*, 8(2), 377-386.
- Hale, W. W., 3rd. (1998). Judgment of facial expressions and depression persistence. *Psychiatry Res*, 80(3), 265-274.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci*, 5(9), 394-400.
- Hamilton, A. C., & Martin, R. C. (2005). Dissociations among tasks involving inhibition: a single-case study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 5(1), 1-13.

- Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1155-1162.
- Hardy, P., & Gorwood, P. (1993). [Impact of life events in the course of depression]. *Encephale*, 19 Spec No 3, 481-489.
- Hardy, P., Jouvent, R., & Widlocher, D. (1984). Speech pause time and the retardation rating scale for depression (ERD). Towards a reciprocal validation. *J Affect Disord*, 6(1), 123-127.
- Harmer, C. J., O'Sullivan, U., Favaron, E., Massey-Chase, R., Ayres, R., Reinecke, A., . . . Cowen, P. J. (2009). Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 166(10), 1178-1184.
- Harnishfeger, K. K. (1995). The development of cognitive inhibition : theories, definitions and research evidence. In F. N. Dempster & C. J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 175-204). San Diego: Academic Press.
- Harnishfeger, K. K., & Bjorklund, D. F. (1994). A developmental perspective on individual differences in inhibition. *Learning and Individual Differences*, 6(3), 331-355.
- Harris, M. S., Reilly, J. L., Thase, M. E., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2009). Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Res*, 170(2-3), 150-156.
- Hart, R. P., & Kwentus, J. A. (1987). Psychomotor slowing and subcortical-type dysfunction in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(10), 1263-1266.
- Hartridge, H., & Thompson, L. C. (1948). Methods of investigating eye movements. *British Journal of Ophthalmology*, 32, 581-591.
- Hasher, L., Zacks, R. T., & Rahhal, T. A. (1999). Timing, instructions, and inhibitory control: some missing factors in the age and memory debate. *Gerontology*, 45(6), 355-357.
- Helmer, C., Montagnier, D., & Peres, K. (2004). [Descriptive epidemiology and risk factors of depression in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2 Suppl 1, S7-12.
- Henderson, J. M., Shinkareva, S. V., Wang, J., Luke, S. G., & Olejarczyk, J. (2013). Predicting cognitive state from eye movements. *PLoS One*, 8(5), e64937.
- Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Guzman, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 43(9), 855-863.
- Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzman, D., Montoya-Perez, K., & Guardia-Olmos, J. (2008). Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 160(1), 72-82.

- Herrera-Guzman, I., Herrera-Abarca, J. E., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Guzman, D., Gomez-Carbajal, L., Pena-Olvira, M., . . . Joan, G. O. (2010). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 177(3), 323-329.
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med*, 37(12), 1693-1702.
- Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., . . . Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry*, 186, 197-202.
- Holmqvist, K., Nyström, M., Andersson, R., Dewhurst, R., Jarodzka, H., & van de Weijer, J. (2011). *Eye Tracking: A comprehensive guide to methods and measures*. OUP Oxford.
- Horn, A. K., & Leigh, R. J. (2011). The anatomy and physiology of the ocular motor system. *Handb Clin Neurol*, 102, 21-69.
- Houwer, J. D., & Hermans, D. (1994). Differences in the affective processing of words and pictures. *Cognition & Emotion*, 8(1), 1-20.
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1986). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *J Comp Neurol*, 253(4), 415-439.
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1987). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys. II. Cortical connections. *J Comp Neurol*, 265(3), 332-361.
- Huey, E. B. (1908). *The Psychology and Pedagogy of Reading: With a Review of the History of Reading and Writing and of Methods, Texts, and Hygiene in Reading*. Macmillan.
- Hugdahl, K., Iversen, P. M., Ness, H. M., & Flaten, M. A. (1989). Hemispheric differences in recognition of facial expressions: a VHF-study of negative, positive, and neutral emotions. *Int J Neurosci*, 45(3-4), 205-213.
- Hunziker, H. W. (2006). *Im Auge des Lesers: vom Buchstabieren zur Lesefreude ; foveale und periphere Wahrnehmung*. Transmedia.
- Husain, M. M., McDonald, W. M., Doraiswamy, P. M., Figiel, G. S., Na, C., Escalona, P. R., . . . Krishnan, K. R. (1991). A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res*, 40(2), 95-99.
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 68(3), 327-340.
- Iacono, W. G., Peloquin, L. J., Lumry, A. E., Valentine, R. H., & Tuason, V. B. (1982). Eye tracking in patients with unipolar and bipolar affective disorders in remission. *J Abnorm Psychol*, 91(1), 35-44.

- Ingram, R. E., & Ritter, J. (2000). Vulnerability to depression: cognitive reactivity and parental bonding in high-risk individuals. *J Abnorm Psychol*, 109(4), 588-596.
- Isaacowitz, D. M., Toner, K., Goren, D., & Wilson, H. R. (2008). Looking while unhappy: mood-congruent gaze in young adults, positive gaze in older adults. *Psychol Sci*, 19(9), 848-853.
- Isaacowitz, D. M., Wadlinger, H. A., Goren, D., & Wilson, H. R. (2006a). Is there an age-related positivity effect in visual attention? A comparison of two methodologies. *Emotion*, 6(3), 511-516.
- Isaacowitz, D. M., Wadlinger, H. A., Goren, D., & Wilson, H. R. (2006b). Selective preference in visual fixation away from negative images in old age? An eye-tracking study. *Psychol Aging*, 21(1), 40-48.
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci*, 1(2), 136-152.
- Jaeger, J., Borod, J. C., & Peselow, E. (1987). Depressed patients have atypical hemispace biases in the perception of emotional chimeric faces. *J Abnorm Psychol*, 96(4), 321-324.
- James, W. (1894). The physical basis of emotion. *Psychological Review*, 1, 516-129.
- Javal, É. (1906). *Physiologie de la lecture et de l'écriture: suivie de déductions pratiques relatives à l'hygiène aux expertises en écriture et aux progrès de la typographie, de la cartographie, de l'écriture en relief pour les aveugles, etc.* F. Alcan.
- Jeanningros, R., Mazzola-Pomietto, P., & Kaladjian, A. (2008). [Neuroanatomical correlates of impulse control disorders in manic states] *L'information psychiatrique*, 84(2), 121-128.
- Johnson, D. R., & Whiting, W. L. (2013). Detecting subtle expressions: older adults demonstrate automatic and controlled positive response bias in emotional perception. *Psychol Aging*, 28(1), 172-178.
- Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*, 27(33), 8877-8884.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol*, 116(1), 80-85.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol*, 117(1), 182-192.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cogn Emot*, 24(2), 281-298.
- Joormann, J., Yoon, K. L., & Zetsche, U. (2007). Cognitive inhibition in depression. *Applied and preventive psychology*, 12, 128-139.

- Jorm, A. F. (2006). National surveys of mental disorders: are they researching scientific facts or constructing useful myths? *Aust N Z J Psychiatry*, 40(10), 830-834.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., & Paulus, M. P. (1997). The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*, 45(1-2), 5-17; discussion 17-18.
- Kan, Y., Mimura, M., Kamijima, K., & Kawamura, M. (2004). Recognition of emotion from moving facial and prosodic stimuli in depressed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(12), 1667-1671.
- Katon, W. J., Lin, E., Russo, J., & Unutzer, J. (2003). Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry*, 60(9), 897-903.
- Katona, C., Hansen, T., & Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(4), 215-223.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W. G., & Grove, W. M. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of abnormal psychology*, 106(3), 468-472.
- Kaufman, L. D., Pratt, J., Levine, B., & Black, S. E. (2010). Antisaccades: a probe into the dorsolateral prefrontal cortex in Alzheimer's disease. A critical review. *J Alzheimers Dis*, 19(3), 781-793.
- Kaufman, L. D., Pratt, J., Levine, B., & Black, S. E. (2012). Executive deficits detected in mild Alzheimer's disease using the antisaccade task. *Brain Behav*, 2(1), 15-21.
- Keightley, M. L., Winocur, G., Graham, S. J., Mayberg, H. S., Hevenor, S. J., & Grady, C. L. (2003). An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia*, 41(5), 585-596.
- Kellough, J. L., Beevers, C. G., Ellis, A. J., & Wells, T. T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 1238-1243.
- Keltner, D., Moffitt, T. E., & Stouthamer-Loeber, M. (1995). Facial expressions of emotion and psychopathology in adolescent boys. *J Abnorm Psychol*, 104(4), 644-652.
- King, A. J. (2004). The superior colliculus. *Curr Biol*, 14(9), R335-338.
- Knight, M., Seymour, T. L., Gaunt, J. T., Baker, C., Nesmith, K., & Mather, M. (2007). Aging and Goal-Directed Emotional Attention: Distraction Reverses Emotional Biases. *Emotion*, 7(4), 705-714.
- Knight, T. A., & Fuchs, A. F. (2007). Contribution of the frontal eye field to gaze shifts in the head-unrestrained monkey: effects of microstimulation. *J Neurophysiol*, 97(1), 618-634.

- Kohler, C. G., Turner, T. H., Bilker, W. B., Brensinger, C. M., Siegel, S. J., Kanes, S. J., . . . Gur, R. C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry*, 160(10), 1768-1774.
- Komatsu, H., & Wurtz, R. H. (1988). Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. I. Localization and visual properties of neurons. *J Neurophysiol*, 60(2), 580-603.
- Korczyn, A. D., & Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1-2), 139-142.
- Korsnes, M., & Ulstein, I. (2014). Cognitive Effects of Late Life Depression: Review of Neuropsychological Findings. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 4, 141-157.
- Koster, E. H., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: the impaired disengagement hypothesis. *Clin Psychol Rev*, 31(1), 138-145.
- Krishnan, K. R., McDonald, W. M., Escalona, P. R., Doraiswamy, P. M., Na, C., Husain, M. M., . . . Nemeroff, C. B. (1992). Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*, 49(7), 553-557.
- Krishnan, K. R., Taylor, W. D., McQuoid, D. R., MacFall, J. R., Payne, M. E., Provenzale, J. M., & Steffens, D. C. (2004). Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 55(4), 390-397.
- Labouvie-Vief, G. (2003). Dynamic Integration: Affect, Cognition, and the Self in Adulthood. *Current Directions in Psychological Science*, 12, 201-206.
- Lai, T., Payne, M. E., Byrum, C. E., Steffens, D. C., & Krishnan, K. R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 48(10), 971-975.
- Lamboy, B., Leon, C., & Guilbert, P. (2007). [Depressive disorders and use of health services in the French population according to the Health Barometer 2005]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 55(3), 222-227.
- Depression and the global economic crisis: is there hope?, 380 C.F.R. (2012).
- Langenecker, S. A., Bieliauskas, L. A., Rapport, L. J., Zubieta, J. K., Wilde, E. A., & Berent, S. (2005). Face emotion perception and executive functioning deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(3), 320-333.
- Lawrence, N. S., Williams, A. M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Andrew, C., . . . Phillips, M. L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*, 55(6), 578-587.
- Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and adaptation*. New York, NY, US: Oxford University Press.

- Lee, E., Kang, J. I., Park, I. H., Kim, J. J., & An, S. K. (2008). Is a neutral face really evaluated as being emotionally neutral? *Psychiatry Res*, 157(1-3), 77-85.
- Lee, H. B., & Lyketsos, C. G. (2003). Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*, 54(3), 353-362.
- Lee, L. O., & Knight, B. G. (2009). Attentional bias for threat in older adults: moderation of the positivity bias by trait anxiety and stimulus modality. *Psychol Aging*, 24(3), 741-747.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (2006). *The neurology of eye movements*: Oxford University Press.
- Lemelin, S., Baruch, P., Vincent, A., Laplante, L., Everett, J., & Vincent, P. (1996). Attention disturbance in clinical depression. Deficient distractor inhibition or processing resource deficit? *J Nerv Ment Dis*, 184(2), 114-121.
- Lemij, H. G., & Collewijn, H. (1989). Differences in accuracy of human saccades between stationary and jumping targets. *Vision Res*, 29(12), 1737-1748.
- Lemke, M. R., Broderick, A., Zeitelberger, M., & Hartmann, W. (1997). Motor activity and daily variation of symptom intensity in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 36(2), 57-61.
- Lemogne, C., Consoli, S. M., Melchior, M., Nabi, H., Coeuret-Pellicer, M., Limosin, F., . . . Zins, M. (2013). Depression and the Risk of Cancer: A 15-year Follow-up Study of the GAZEL Cohort. *Am J Epidemiol*, 178(12), 1712-1720.
- Lencer, R., Trillenberg, P., Trillenberg-Krecker, K., Junghanns, K., Kordon, A., Broocks, A., . . . Arolt, V. (2004). Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 34(3), 451-460.
- Lepine, J. P., Gasquet, I., Kovess, V., Arbabzadeh-Bouchez, S., Negre-Pages, L., Nachbaur, G., & Gaudin, A. F. (2005). [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale*, 31(2), 182-194.
- Leppanen, J. M., Milders, M., Bell, J. S., Terriere, E., & Hietanen, J. K. (2004). Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128(2), 123-133.
- Levens, S. M., & Gotlib, I. H. (2010). Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. *J Exp Psychol Gen*, 139(4), 654-664.
- Levenson, R. W., Carstensen, L. L., Friesen, W. V., & Ekman, P. (1991). Emotion, physiology, and expression in old age. *Psychol Aging*, 6(1), 28-35.
- Leyman, L., De Raedt, R., Vaeyens, R., & Philippaerts, R. M. (2011). Attention for emotional facial expressions in dysphoria: an eye-movement registration study. *Cogn Emot*, 25(1), 111-120.
- Li, S. C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W., & Baltes, P. B. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci*, 15(3), 155-163.

- Liao, C., Feng, Z., Zhou, D., Dai, Q., Xie, B., Ji, B., . . . Wang, X. (2012). Dysfunction of fronto-
limbic brain circuitry in depression. *Neuroscience*, 201, 231-238.
- Liu, Z., Xu, C., Xu, Y., Wang, Y., Zhao, B., Lv, Y., . . . Du, C. (2010). Decreased regional
homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major
depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Research*, 182(3), 211-215.
- Lleshi, V., & Bizzozzero, T. (2009). La dépression du sujet âgé. *Revue Médicale Suisse*, 5, 1785-1789.
- Lobel, E., Kahane, P., Leonards, U., Grosbras, M., Lehericy, S., Le Bihan, D., & Berthoz, A. (2001).
Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional
magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg*, 95(5), 804-
815.
- Lockwood, K. A., Alexopoulos, G. S., Kakuma, T., & Van Gorp, W. G. (2000). Subtypes of
cognitive impairment in depressed older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(3),
201-208.
- Lockwood, K. A., Alexopoulos, G. S., & van Gorp, W. G. (2002). Executive dysfunction in geriatric
depression. *Am J Psychiatry*, 159(7), 1119-1126.
- Loo, H., & Gallarda, T. (2000). *Troubles dépressifs et personnes âgées* (John Libbey Eurotext ed.). Paris,
France.
- Luijendijk, H. J., van den Berg, J. F., Dekker, M. J., van Tuijl, H. R., Otte, W., Smit, F., . . . Tiemeier,
H. (2008). Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 65(12), 1394-
1401.
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., . . .
Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*,
7(5), 532-539.
- Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol
Psychiatry*, 52(3), 243-252.
- Lynch, J. C., Graybiel, A. M., & Lobeck, L. J. (1985). The differential projection of two
cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers
of the superior colliculus. *J Comp Neurol*, 235(2), 241-254.
- Lynch, J. C., & McLaren, J. W. (1989). Deficits of visual attention and saccadic eye movements after
lesions of parietooccipital cortex in monkeys. *J Neurophysiol*, 61(1), 74-90.
- MacAvoy, M. G., Gottlieb, J. P., & Bruce, C. J. (1991). Smooth-pursuit eye movement
representation in the primate frontal eye field. *Cereb Cortex*, 1(1), 95-102.
- Maclean, P. D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal
portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4(4), 407-418.

- Mahlberg, R., Steinacher, B., Mackert, A., & Flechtner, K. M. (2001). Basic parameters of saccadic eye movements--differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(5), 205-210.
- Malaspina, D., Amador, X. F., Coleman, E. A., Mayr, T. L., Friedman, J. H., & Sackeim, H. A. (1994). Smooth pursuit eye movement abnormality in severe major depression: effects of ECT and clinical recovery. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(1), 36-42.
- Malhi, G. S., Parker, G. B., & Greenwood, J. (2005). Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*, 111(2), 94-105.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Poulet, E., Szekely, D., . . . Marendaz, C. (2012). Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: a pilot study. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 1051-1053.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., & Marendaz, C. (2012). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: a two-case follow-up study. *Front Psychiatry*, 3, 112.
- Manetti, A., Hoertel, N., Le Strat, Y., Schuster, J. P., Lemogne, C., & Limosin, F. (2013). Comorbidity of Late-Life Depression in the United States: A Population-based Study. *Am J Geriatr Psychiatry*.
- Mansell, W., Harvey, A., Watkins, E. R., & Shafran, R. (2008). Cognitive Behavioral Processes Across Psychological Disorders: A Review of the Utility and Validity of the Transdiagnostic Approach. *International Journal of Cognitive Therapy*, 1(3), 181-191.
- Mansell, W., Morrison, A. P., Reid, G., Lowens, I., & Tai, S. (2007). The interpretation of, and responses to, changes in internal states: an integrative cognitive model of mood swings and bipolar disorders *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 35, 515-539.
- Marin, M. M., & Leder, H. (2013). Examining complexity across domains: relating subjective and objective measures of affective environmental scenes, paintings and music. *PLoS One*, 8(8), e72412.
- Marzuk, P. M., Hartwell, N., Leon, A. C., & Portera, L. (2005). Executive functioning in depressed patients with suicidal ideation. *Acta Psychiatr Scand*, 112(4), 294-301.
- Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and attentional biases for emotional faces. *Psychol Sci*, 14(5), 409-415.
- Mather, M., & Carstensen, L. L. (2005). Aging and motivated cognition: the positivity effect in attention and memory. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 9(10), 496-502.
- Mather, M., & Knight, M. (2005). Goal-directed memory: the role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychol Aging*, 20(4), 554-570.
- Matthews, G. R., & Antes, J. R. (1992). Visual attention and depression: Cognitive biases in the eye fixations of the dysphoric and the nondepressed. *Cognitive Therapy and Research*, 16(3), 359-371.

- Matthysse, S., Holzman, P. S., Gusella, J. F., Levy, D. L., Harte, C. B., Jorgensen, A., . . . Parnas, J. (2004). Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 128B(1), 30-36.
- May, C. P., Kane, M. J., & Hasher, L. (1995). Determinants of negative priming. *Psychol Bull*, 118(1), 35-54.
- Mays, L. E., & Sparks, D. L. (1980). Dissociation of visual and saccade-related responses in superior colliculus neurons. *J Neurophysiol*, 43(1), 207-232.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9-34.
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull*, 126(3), 424-453.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(3-4), 227-242.
- Métrovision. from <http://www.metrovision.fr/>
- Meyers, B. S. (1992). Geriatric delusional depression. *Clin Geriatr Med*, 8(2), 299-308.
- Mikhailova, E. S., & Sushko, N. A. (1993). [The recognition of normal emotions and emotions in affective disorders]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 43(6), 1059-1066.
- Mikhailova, E. S., Vladimirova, T. V., Iznak, A. F., Tsusulkovskaya, E. J., & Sushko, N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, 40(8), 697-705.
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (2005). Attentional bias in generalized anxiety disorder versus depressive disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 29(1), 29-45.
- Mogg, K., Bradley, B. P., & Williams, R. (1995). Attentional bias in anxiety and depression: the role of awareness. *Br J Clin Psychol*, 34 (Pt 1), 17-36.
- Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 109(4), 695-704.
- Montagne, B., Kessels, R., Frigerio, E., de Haan, E., & Perrett, D. (2005). Sex differences in the perception of affective facial expressions: Do men really lack emotional sensitivity? *Cognitive Processing*, 6(2), 136-141.
- Morrens, M., Wezenberg, E., Verkes, R. J., Hulstijn, W., Ruigt, G. S., & Sabbe, B. G. (2007). Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol*, 27(1), 15-21.

- Morris, J. S., Friston, K. J., Buchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121 (Pt 1), 47-57.
- Mroczek, D. K., & Kolarz, C. M. (1998). The effect of age on positive and negative affect: a developmental perspective on happiness. *J Pers Soc Psychol*, 75(5), 1333-1349.
- Muggleton, N. G., Juan, C. H., Cowey, A., & Walsh, V. (2003). Human frontal eye fields and visual search. *J Neurophysiol*, 89(6), 3340-3343.
- Mulsant, B. H., & Ganguli, M. (1999). Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 20, 9-15.
- Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E., & Armstrong, I. T. (1998). Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res*, 121(4), 391-400.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Review Neuroscience*, 5(3), 218-228.
- Munoz, D. P., & Wurtz, R. H. (1995). Saccade-related activity in monkey superior colliculus. I. Characteristics of burst and buildup cells. *J Neurophysiol*, 73(6), 2313-2333.
- Muri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E. A., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(4), 445-448.
- Murphy, F. C., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2001). Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med*, 31(4), 679-693.
- Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med*, 29(6), 1307-1321.
- Murphy, N. A., & Isaacowitz, D. M. (2008). Preferences for emotional information in older and younger adults: a meta-analysis of memory and attention tasks. *Psychol Aging*, 23(2), 263-286.
- Muzina, D. J., Colangelo, E., Manning, J. S., & Calabrese, J. R. (2007). Differentiating bipolar disorder from depression in primary care. *Cleve Clin J Med*, 74(2), 89, 92, 95-89 passim.
- Newsome, W. T., Wurtz, R. H., & Komatsu, H. (1988). Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *J Neurophysiol*, 60(2), 604-620.
- Noel, P. H., Williams, J. W., Jr., Unutzer, J., Worchel, J., Lee, S., Cornell, J., . . . Hunkeler, E. (2004). Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med*, 2(6), 555-562.

- Noiret, N., Carvalho, N., Laurent, E., Vulliez, L., Bennabi, D., Chopard, G., . . . Vandel, P. (2014). Visual scanning behavior during processing of emotional faces in older adults with major depression. *Aging Ment Health*, 1-10.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*, 109(3), 504-511.
- Norris, C. J., Larsen, J. T., Elizabeth Crawford, L., & Cacioppo, J. T. (2011). Better (or worse) for some than others: Individual differences in the positivity offset and negativity bias *Journal of Research in Personality*, 45 (1), 100-111.
- Nuding, U., Ono, S., Mustari, M. J., Buttner, U., & Glasauer, S. (2008). A theory of the dual pathways for smooth pursuit based on dynamic gain control. *J Neurophysiol*, 99(6), 2798-2808.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). Putting the 'I' and the 'Me' in emotion regulation: Reply to Northoff. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 9(9), 409-410.
- OMS. (2002). Rapport sur la santé dans le monde. Réduire les risques et promouvoir une vie saine. (pp. 168). Genève: OMS.
- Ongur, D., Drevets, W. C., & Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(22), 13290-13295.
- Ortiz, G. G., Arias-Merino, E. D., Flores-Saiffe, M. E., Velazquez-Brizuela, I. E., Macias-Islas, M. A., & Pacheco-Moises, F. P. (2012). Prevalence of Cognitive Impairment and Depression among a Population Aged over 60 Years in the Metropolitan Area of Guadalajara, Mexico. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2012, 175019.
- Paranthaman, R., & Baldwin, R. C. (2006). Treatment of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. *Int Rev Psychiatry*, 18(5), 453-470.
- Pare, M., & Wurtz, R. H. (2001). Progression in neuronal processing for saccadic eye movements from parietal cortex area lip to superior colliculus. *J Neurophysiol*, 85(6), 2545-2562.
- Parker, G., & Hadži-Pavlović, D. (1996). *Melancholia: a disorder of movement and mood : a phenomenological and neurobiological review*. Cambridge University Press.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Hickie, I., . . . Eyers, K. (1995). Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia? *Psychol Med*, 25(4), 815-823.
- Paterniti, S., Verdier-Taillefer, M. H., Dufouil, C., & Alperovitch, A. (2002). Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. *Br J Psychiatry*, 181, 406-410.
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia*, 34(6), 475-483.
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress Anxiety*, 27(12), 1135-1142.

- Persad, S. M., & Polivy, J. (1993). Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol*, 102(3), 358-368.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A., & Mazoyer, B. (1996). Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J Neurosci*, 16(11), 3714-3726.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331-348.
- Phillips, L. H., Henry, J. D., Hosie, J. A., & Milne, A. B. (2008). Effective regulation of the experience and expression of negative affect in old age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 63(3), P138-145.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*, 54(5), 504-514.
- Pier, M. P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. G. (2004). Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *J Psychiatr Res*, 38(4), 425-435.
- Pierrot-Deseilligny, C. (2004). [The control of gaze (3). Neurological defects]. *Med Sci (Paris)*, 20(3), 357-362.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., & Muri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol*, 17(1), 17-25.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, 126(Pt 6), 1460-1473.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Progress in Brain Research*, 142, 3-17.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114 (Pt 3), 1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny, E., & Burke, D. C. (2005). *The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders*: Cambridge University Press.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., Fox, A. S., Chung, M. K., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., . . . Davidson, R. J. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry*, 9(4), 325, 393-405.
- Porter, R. J., Bourke, C., & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(2), 115-128.

- Potter, G. G., & Steffens, D. C. (2007). Depression and Cognitive Impairment in Older Adults. *Psychiatric Times*, 24(13), 1-8.
- Pouget, R., Yersin, B., Wietlisbach, V., Bumand, B., & Bula, C. J. (2000). Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging (Milano)*, 12(4), 301-307.
- Pull, C. B. (1994). *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement*: OMS.
- Purves, D. (2008). *Neuroscience*. Sinauer.
- Quessy, S., & Freedman, E. G. (2004). Electrical stimulation of rhesus monkey nucleus reticularis gigantocellularis. I. Characteristics of evoked head movements. *Exp Brain Res*, 156(3), 342-356.
- Rajkowska, G., Halaris, A., & Selemon, L. D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 49(9), 741-752.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., . . . Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45(9), 1085-1098.
- Rapp, M. A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H. T., Haroutunian, V., & Gorman, J. M. (2005). Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*, 162(4), 691-698.
- Raskin, J., Wiltse, C. G., Siegal, A., Sheikh, J., Xu, J., Dinkel, J. J., . . . Mohs, R. C. (2007). Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164(6), 900-909.
- Reilly, J. L., Lencer, R., Bishop, J. R., Keedy, S., & Sweeney, J. A. (2008). Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain and Cognition*, 68, 415-435.
- Richard-Devantoy, S., Gorwood, P., Annweiler, C., Olie, J. P., Le Gall, D., & Beauchet, O. (2012). Suicidal behaviours in affective disorders: a deficit of cognitive inhibition? *Can J Psychiatry*, 57(4), 254-262.
- Richard-Devantoy, S., Jollant, F., Kefi, Z., Turecki, G., Olie, J. P., Annweiler, C., . . . Le Gall, D. (2012). Deficit of cognitive inhibition in depressed elderly: a neurocognitive marker of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 193-199.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, 56(2), 129-140.

- Ridout, N., Astell, A., Reid, I., Glen, T., & O'Carroll, R. (2003). Memory bias for emotional facial expressions in major depression. *Cognition and Emotion*, 17(1), 101-122.
- Rivaud, S., Muri, R. M., Gaymard, B., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res*, 102(1), 110-120.
- Robinson, F. R., & Fuchs, A. F. (2001). The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 981-1004.
- Rogers, M. A., Bellgrove, M. A., Chiu, E., Mileschkin, C., & Bradshaw, J. L. (2004). Response selection deficits in melancholic but not nonmelancholic unipolar major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(2), 169-179.
- Rogers, M. A., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., & Chiu, E. (2000). Reliance on external cues during serial sequential movement in major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(2), 237-239.
- Rosano, C., Krisky, C. M., Welling, J. S., Eddy, W. F., Luna, B., Thulborn, K. R., & Sweeney, J. A. (2002). Pursuit and saccadic eye movement subregions in human frontal eye field: a high-resolution fMRI investigation. *Cereb Cortex*, 12(2), 107-115.
- Rose, E. J., & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *J Affect Disord*, 90(2-3), 149-161.
- Rösler, A., Mapstone, M., Hays-Wicklund, A., Gitelman, D. R., & Weintraub, S. (2005). The "Zoom Lens" of focal attention in visual search changes in aging and alzheimer's disease. *Cortex*, 41, 512-519.
- Rösler, A., Ulrich, C., Billino, J., Sterzer, P., Weidauer, S., Bernhardt, T., . . . Kleinschmidt, A. (2005). Effects of arousing emotional scenes on the distribution of visuospatial attention: changes with aging and early subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 109-116.
- Rosler, A., Ulrich, C., Billino, J., Sterzer, P., Weidauer, S., Bernhardt, T., . . . Kleinschmidt, A. (2005). Effects of arousing emotional scenes on the distribution of visuospatial attention: changes with aging and early subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci*, 229-230, 109-116.
- Rossell, D. (1997). *Ottomar Anschütz and his Electrical Wonder* Hastings: The Projection Box.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 627-639.
- Rubinow, D. R., & Post, R. M. (1992). Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 31(9), 947-953.
- Rucker, J. C. (2010). Overview of anatomy and physiology of the ocular motor system. In D. Z. E. Scott & S. Z. David (Eds.), *Handbook of Clinical Neurophysiology* (Vol. Volume 9, pp. 18-42): Elsevier.

- Sabbe, B., Hulstijn, W., Van Hoof, J., & Zitman, F. (1996). Fine motor retardation and depression. *J Psychiatr Res*, 30(4), 295-306.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., Weber, S. M., & Farrar, A. M. (2006). Nucleus Accumbens Dopamine and the Forebrain Circuitry Involved in Behavioral Activation and Effort-Related Decision Making: Implications for Understanding Anergia and Psychomotor Slowing in Depression. *Current Psychiatry Reviews*, 2(2), 267-280.
- Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., Gillard, E., Duffy, J., Rogg, J., . . . Westlake, R. (1996). MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*, 46(6), 1567-1574.
- Salthouse, T. A., & Meinze, E. J. (1995). Aging, inhibition, working memory, and speed. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 50(6), P297-306.
- Sanchez, A., Vazquez, C., Marker, C., LeMoult, J., & Joormann, J. (2013). Attentional disengagement predicts stress recovery in depression: an eye-tracking study. *J Abnorm Psychol*, 122(2), 303-313.
- Schachter, S. (1964). The Interaction of Cognitive and Physiological Determinants of Emotional State. In B. Leonard (Ed.), *Advances in Experimental Social Psychology* (Vol. Volume 1, pp. 49-80): Academic Press.
- Schall, J. D. (1991). Neuronal activity related to visually guided saccades in the frontal eye fields of rhesus monkeys: comparison with supplementary eye fields. *J Neurophysiol*, 66(2), 559-579.
- Schall, J. D. (1997). Visuomotor areas of the frontal lobe. In A. Rockland, P. Kaas & J. Kaas (Eds.), *Cerebral Cortex* (Vol. 4, pp. 537-638). New York: Plenum.
- Schall, J. D. (2004). On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades. *Vision Res*, 44(12), 1453-1467.
- Scherer, K. R. (1984). Emotion as a multicomponent process: A model and some cross-cultural data. *Review of Personality & Social Psychology*, 5, 37-63.
- Scherer, K. R., Peper, M., Boller, F., & Grafman, J. (2001). Psychological theories of emotion and neuropsychological research. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 5). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Schiller, P. H. (1972). The role of the monkey superior colliculus in eye movement and vision. *Invest Ophthalmol*, 11(6), 451-460.
- Schiller, P. H., & Stryker, M. (1972). Single-unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J Neurophysiol*, 35(6), 915-924.
- Schimmack, U., & Derryberry, D. (2005). Attentional interference effects of emotional pictures: threat, negativity, or arousal? *Emotion*, 5(1), 55-66.

- Schulz, K. P., Fan, J., Magidina, O., Marks, D. J., Hahn, B., & Halperin, J. M. (2007). Does the emotional go/no-go task really measure behavioral inhibition? Convergence with measures on a non-emotional analog. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(2), 151-160.
- Schulz, R., Drayer, R. A., & Rollman, B. L. (2002). Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry*, 52(3), 205-225.
- Scudder, C. A., Moschovakis, A. K., Karabelas, A. B., & Highstein, S. M. (1996). Anatomy and physiology of saccadic long-lead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. I. Descending projections from the mesencephalon. *J Neurophysiol*, 76(1), 332-352.
- Sears, C., Newman, K., Ference, J., & Thomas, C. (2011). Attention to Emotional Images in Previously Depressed Individuals: An Eye-Tracking Study. *Cognitive Therapy and Research*, 35(6), 517-528.
- Sears, C. R., Thomas, C. L., LeHuquet, J. M., & Johnson, J. C. S. (2010). Attentional biases in dysphoria: An eye-tracking study of the allocation and disengagement of attention. *Cognition & Emotion*, 24(8), 1349-1368.
- Sereno, A. B., & Holzman, P. S. (1993). Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *J Cogn Neurosci*, 5(3), 303-316.
- Shafiq-Antonacci, R., Maruff, P., Masters, C., & Currie, J. (2003). Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60(9), 1272-1278.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50(9), 651-658.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., . . . Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*, 60(1), 58-65.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Price, J. L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9(9), 2023-2028.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19(12), 5034-5043.
- Sloan, D. M., Strauss, M. E., Quirk, S. W., & Sajatovic, M. (1997). Subjective and expressive emotional responses in depression. *J Affect Disord*, 46(2), 135-141.
- Sloan, D. M., Strauss, M. E., & Wisner, K. L. (2001). Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *J Abnorm Psychol*, 110(3), 488-493.
- SMI. from <http://www.smivision.com/en/gaze-and-eye-tracking-systems/home.html>

- Smith, M. J., Brebion, G., Banquet, J. P., & Allilaire, J. F. (1994). Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. *J Psychiatr Res*, 28(4), 401-411.
- Sneed, J. R., & Culang-Reinlieb, M. E. (2011). The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 99-103.
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*, 6(2), 174-215.
- Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*, 31(4), 393-432.
- Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci*, 3(12), 952-964.
- Spear, P. D. (1993). Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Research*, 33(18), 2589-2609.
- Stewart, S. M., Kennard, B. D., Lee, P. W., Hughes, C. W., Mayes, T. L., Emslie, G. J., & Lewinsohn, P. M. (2004). A cross-cultural investigation of cognitions and depressive symptoms in adolescents. *J Abnorm Psychol*, 113(2), 248-257.
- Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., . . . Phillips, M. L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(3), 201-209.
- Surguladze, S. A., Young, A. W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, 18(2), 212-218.
- Suslow, T., Dannlowski, U., Lalee-Mentzel, J., Donges, U. S., Arolt, V., & Kersting, A. (2004). Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord*, 83(1), 59-63.
- Suslow, T., Junghanns, K., & Arolt, V. (2001). Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills*, 92(3 Pt 1), 857-868.
- Suzuki, M., Takahashi, S., Matsushima, E., Tsunoda, M., Kurachi, M., Okada, T., . . . Kojima, T. (2009). Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(3), 186-194.
- Sweeney, J. A., Clementz, B. A., Haas, G. L., Escobar, M. D., Drake, K., & Frances, A. J. (1994). Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity, and the role of attention. *J Abnorm Psychol*, 103(2), 222-230.

- Sweeney, J. A., Strojwas, M. H., Mann, J. J., & Thase, M. E. (1998). Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biological Psychiatry*, 43(8), 584-594.
- Tadayonnejad, R., & Ajilore, O. (2014). Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 27(1), 5-12.
- Tanne, J. H. (2004). Depression affects elderly people's lives more than physical illnesses. *BMJ*, 4(329), 1307.
- Taylor, W. D., MacFall, J. R., Payne, M. E., McQuoid, D. R., Provenzale, J. M., Steffens, D. C., & Krishnan, K. R. (2004). Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry*, 161(7), 1293-1296.
- Teasdale, J. D., & Dent, J. (1987). Cognitive vulnerability to depression: an investigation of two hypotheses. *Br J Clin Psychol*, 26 (Pt 2), 113-126.
- Theeuwes, J., Kramer, A. F., Hahn, S., & Irwin, D. E. (1998). Our eyes do not always go where we want them to go: Capture of the eyes by new objects. *Psychological Science*, 9(5), 379-385.
- Thorpe, L., & Groulx, B. (2001). Depressive syndromes in dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 28(1), S83-95.
- Tien, A. Y., Ross, D. E., Pearlson, G., & Strauss, M. E. (1996). Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 184(6), 331-338.
- Tipper, S. (1991). Less attentional selectivity as a result of declining inhibition in older adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 29(1), 45-47.
- Tomaszczyk, J. C., Fernandes, M. A., & MacLeod, C. M. (2008). Personal relevance modulates the positivity bias in recall of emotional pictures in older adults. *Psychon Bull Rev*, 15(1), 191-196.
- Townsend, J. D., Torrisi, S. J., Lieberman, M. D., Sugar, C. A., Bookheimer, S. Y., & Altshuler, L. L. (2013). Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 73(2), 127-135.
- Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537-555.
- Tse, W. S., & Bond, A. J. (2004). The impact of depression on social skills. *J Nerv Ment Dis*, 192(4), 260-268.
- Turvey, C. L., Carney, C., Arndt, S., Wallace, R. B., & Herzog, R. (1999). Conjugal loss and syndromal depression in a sample of elders aged 70 years or older. *Am J Psychiatry*, 156(10), 1596-1601.
- Ugolini, G., Klam, F., Doldan Dans, M., Dubayle, D., Brandi, A. M., Buttner-Ennever, J., & Graf, W. (2006). Horizontal eye movement networks in primates as revealed by retrograde

- transneuronal transfer of rabies virus: differences in monosynaptic input to "slow" and "fast" abducens motoneurons. *J Comp Neurol*, 498(6), 762-785.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two Cortical Visual Systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of Visual Behavior* (pp. 549-586). Cambridge, MA: MIT Press.
- Valins, S. (1966). Cognitive effects of false heart-rate feedback. *J Personal Soc Psychol*, 4, 400-408.
- Van den Berg, M. D., Oldehinkel, A. J., Bouhuys, A. L., Brilman, E. I., Beekman, A. T., & Ormel, J. (2001). Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord*, 65(1), 19-26.
- Van der Linden, M., & Hupet, M. (1994). *Le Vieillissement cognitif*: Presses Universitaires de France - PUF.
- Van Nechel, C. (2007). Les anomalies oculomotrices dues aux médicaments. *Bull. Soc. belge Ophtalmol.*, 304, 179-184.
- Verbruggen, F., & De Houwer, J. (2007). Do emotional stimuli interfere with response inhibition? Evidence from the stop signal paradigm. *Cognition and Emotion*, 21(2), 391-403.
- Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Kohler, S., Marinou, V., Mentzel, H. J., . . . Schlosser, R. G. (2006). Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry*, 59(10), 958-965.
- Walker, J., Holm Hansen, C., Martin, P., Sawhney, A., Thekkumpurath, P., Beale, C., . . . Sharpe, M. (2013). Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, 24(4), 895-900.
- Ward, G., Roberts, M. J., & Phillips, L. H. (2001). Task-switching costs, Stroop-costs, and executive control: a correlational study. *Q J Exp Psychol A*, 54(2), 491-511.
- Wardak, C., & Duhamel, J. R. (2004). [Gaze control: role of the parietal cortex]. *Med Sci (Paris)*, 20(1), 89-97.
- Weber, K., Giannakopoulos, P., Delaloye, C., de Bilbao, F., Moy, G., Moussa, A., . . . Canuto, A. (2010). Volumetric MRI changes, cognition and personality traits in old age depression. *J Affect Disord*, 124(3), 275-282.
- Weierich, M. R., & Treat, T. A. (2008). Theories and measurement of visual attentional processing in anxiety. *Cognition & Emotion*, 22(6), 985-1018.
- Weingartner, H., Cohen, R. M., Murphy, D. L., Martello, J., & Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 38(1), 42-47.
- Weisenbach, S. L., Boore, L. A., & Kales, H. C. (2012). Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 280-288.

- Wells, T. T., Clerkin, E. M., Ellis, A. J., & Beevers, C. G. (2013). Effect of Antidepressant Medication Use on Emotional Information Processing in Major Depression. *Am J Psychiatry*.
- Wexler, B. E., Levenson, L., Warrenburg, S., & Price, L. H. (1994). Decreased perceptual sensitivity to emotion-evoking stimuli in depression. *Psychiatry Res*, 51(2), 127-138.
- Widlöcher, D. (1983). *Le Ralentissement dépressif*: Presses Universitaires de France - PUF.
- Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, 120(1), 3-24.
- Williams, J. M. G. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders*: John Wiley & Sons.
- Wilson, S. P., & Kipp, K. (1998). The Development of Efficient Inhibition: Evidence from Directed-Forgetting Tasks. *Developmental Review*, 18(1), 86-123.
- Winograd-Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P. B., Millist, L., & White, O. B. (2006). Ocular motor differences between melancholic and non-melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 193-203.
- Wise, S. P. (1984). Saccadic eye movements in response to drug action in the midbrain. *Trends in Neurosciences*, 7(10), 357-358.
- Wittchen, H. U., & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(4), 357-376.
- Wong, B., Cronin-Golomb, A., & Neargarder, S. (2005). Patterns of visual scanning as predictors of emotion identification in normal aging. *Neuropsychology*, 19(6), 739-749.
- Wright, S. L., Langenecker, S. A., Deldin, P. J., Rapport, L. J., Nielson, K. A., Kade, A. M., . . . Zubietta, J. K. (2009). Gender-specific disruptions in emotion processing in younger adults with depression. *Depress Anxiety*, 26(2), 182-189.
- Wu, L., Pu, J., Allen, J. J., & Pauli, P. (2012). Recognition of facial expressions in individuals with elevated levels of depressive symptoms: an eye-movement study. *Depress Res Treat*, 2012, 249030.
- Xia, J., Chen, J., Zhou, Y., Zhang, J., Yang, B., Xia, L., & Wang, C. (2004). Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 24(5), 500-502, 506.
- Yarbus, A. L. (1967). *Eye Movements and Vision*: Plenum Press.
- Yiend, J. (2009). The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognition & Emotion*, 24(1), 3-47.
- Young, L. R., & Sheena, D. (1975). Eye-movement measurement techniques. *Am Psychol*, 30(3), 315-330.

- Zuroff, D. C., & Colussy, S. A. (1986). Emotion recognition in schizophrenic and depressed inpatients. *J Clin Psychol*, 42(3), 411-417.
- Zysset, S., Muller, K., Lohmann, G., & von Cramon, D. Y. (2001). Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*, 13(1), 29-36.

ANNEXES

1 ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'EFFET DES MEDICAMENTS SUR LES MOUVEMENTS OCULAIRES

Tableau 12: Effet des différents psychotropes ou molécule utilisés dans le traitement de la dépression sur les mouvements oculaires.

Groupe pharmacologique	Systèmes de neurotransmission	Effets sur les saccades (tâches)
Anxiolytiques		
Benzodiazépines	Agonistes GABA	Baisse de la constante de temps du reflexe vestibulo-oculaire Baisse du gain du réflexe vestibulo-oculaire Perte de fusion et paralysie oculomotrice Diminution des capacités de poursuite visuelle (SPEM) Réduction de l'amplitude de la saccade (PS) Baisse de la vitesse maximale des saccades Baisse de la vitesse maximale d'accélération et de décélération des saccades Augmentation du temps de réaction (PS, SPEM) Augmentation du nombre d'erreurs (AS, SPEM) Augmentation du nombre de saccades de rattrapage (SPEM)
Neuroleptiques		
1ère génération	Antagoniste DOPA	Diminution du pic de vitesse des saccades (PS) Augmentation du nombre d'erreurs (AS) Augmentation saccade intrusive (SPEM)
2nd génération	Antagoniste DOPA Antagoniste Sérotonine	Diminution du pic de vitesse des saccades (PS) Augmentation du nombre d'erreurs (AS)
Antidépresseurs		
IRS	Agoniste Sérotonine	Augmentation de la vitesse maximale des saccades (PS) Augmentation du temps de fixation sur les images positives

Groupe pharmacologique	Systèmes de neurotransmission	Effets sur les saccades (tâches)
Thymorégulateurs		
Lithium	DOPA GABA Sérotonine	Perte de fusion et paralysie oculomotrice Nystagmus vertical inférieur
Carmabazepine	Antagoniste NE Agoniste DOPA Agoniste GABA	Baisse de la vitesse des saccades (PS) Diminution de la précision (SPEM)
Oxacarbamazepine		Augmentation du temps de réaction (PS) Diminution de la précision (PS) Diminution de la vitesse de poursuite (SPEM)
Gabapentin	Antagoniste GLU	Baisse de la vitesse des saccades (PS)
Autre		
Nicotine	Agoniste Ach	Baisse du temps de réaction (AS) Baisse du taux d'erreur (AS)

Ach : Acétylcholine ; AS : Antisaccade ; DOPA : Dopamine ; GABA : Acide γ -aminobutyrique ; GLU : Glutamate ; NE : Norépinephrine ;
SPEM : Tâche de poursuite visuelle lente ; PS : Prosaccade.

2 ANNEXE 2 : MEDICAMENTS RECENSES CHEZ LES SUJETS DEPRESSIFS AGES

Acebutolol®	Laroxyl®
Coversyl®	Levotirox®
Deroxat®	Lyrical®
Dexeryl®	Lysanxia®
Duphalac®	Mepronizine®
Effexor®	Norset®
Endotelon®	Paracetamol®
Ferlax®	Previscan®
Fucidine®	Risperdal®
Furosemide®	Rivotril®
Gliclazide®	Seropram®
Glucophage®	Skenan®
Glucor®	Temesta®
Imovane®	Tercian®
Inegy®	Valdoxan®
Inexium®	Valium®
Insuline	Voltarene®
Ixel®	Zelitrex®
Kardegic®	Zoloft®